

研究者氏名：岩坪威
研究課題名：アルツハイマー型痴呆の病態に関する研究： $\beta$ アミロイドとプレセニリンの病因的意義の解明
継続年数：3 年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>本研究は、アルツハイマー病(AD)の病態を、(1) <math>\cdot\cdot</math>アミロイドペプチド(A<math>\cdot</math>)の産生機構、ことにその蓄積に大きな影響を与えるカルボキシ(C)末端の形成に関与する <math>\cdot</math>-secretase の同定と作用機序の解明、(2) 家族性 AD (FAD) 原因遺伝子 presenilin (PS) の AD 発症における役割、特に A<math>\cdot</math> 産生機構に対する影響の解明、の 2 点に絞って明らかにし、その治療法開発に指針を与えることを目的とした。まず変異 PS がアミロイドとして蓄積しやすい A<math>\cdot</math>42 分子種の分泌を増加させることを実証し、細胞内、脳内の主要存在様式である断片型変異 PS 分子のみでは A<math>\cdot</math>42 の分泌の増強効果を持たないことを証明した。この結果をさらに発展させ、PS 分子の最 C 末端構造ならびに C 末端部分の基部にある PALP ドメインが A<math>\cdot</math>42 産生に重要な役割を果たすことを実証し、また PS の機能型分子が安定化を受けた断片型分子複合体であることを示した。さらに、細胞内 A<math>\cdot</math>42 産生コンパートメントとして trans Golgi network を同定し、トランスジェニック動物脳における A<math>\cdot</math>蓄積の免疫組織化学及び神経細胞死の検討を行った。また脳アミロイド中の非<math>\cdot</math>蛋白新規成分 CLAC を同定した。</p>
<p><b>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</b></p> <p>これらの成果は <math>\beta</math> アミロイドの産生から分解までを包括的に理解し、治療方策を樹立するという目標にむけて重要な基礎的知見をもたらすものであったと考える。</p>
<p><b>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</b></p> <p>アルツハイマー型痴呆という国民の健康生活を脅かす頻度の高い難病の発症機構の一端を解明し、治療方策の方向性を示した研究として、行政的観点からも高く評価可能と考える。</p>
<p><b>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</b></p> <p>アルツハイマー病における A<math>\beta</math>42 分子の病因的意義を確立し、A<math>\beta</math> を治療標的分子として確立した点で大きな貢献と考える。</p>

研究者氏名：戸田達史
研究課題名：福山型先天性筋ジストロフィーの病態解明に関する研究
継続年数：3 年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>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) 原因遺伝子をポジショナルクローニングにより同定し、原因蛋白質をフクチンと命名した。本症は数千年前の一人の祖先におきたレトロトランスポソンの挿入変異による初めての疾患であること、レトロトランスポソン挿入と点変異との複合ヘテロが最重症、点変異ホモが胎生致死、福山型は本来人類には存在しえなかった疾患であり、たまたま日本でマイルドな変異がおきたため、日本人に福山型が出現したことを提唱した。</p>
<p><b>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</b></p> <p>全く原因不明であり、しかも日本人に特異的な疾患を、全国から症例を集め、家系分析による連鎖解析からスタートし、福山型遺伝子の同定に成功し、ひと区切りをつけた。疾患遺伝子の同定に成功した我が国の希少例である。</p>
<p><b>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</b></p> <p>日本では Duchenne 型について多い筋ジストロフィーであり、しかも重度であるので、その治療への端緒を開いた意義は大きい。</p>
<p><b>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</b></p> <p>本研究により、原因不明の疾患の原因が明らかにされ、確定診断が可能になり、従来は第2子をあきらめていた夫婦への福音となった。また病態解析や遺伝子治療など難病治療への足掛かりとなった。欧米の2大医学教科書ハリソンとセシルにも本研究が記載されている。さらにこの研究を契機にしてその後福山型を含め新たに alpha ジストログリカンの糖鎖修飾異常、ラミニンとの結合能の低下すなわち「alpha ジストログリカノパチー」という疾患概念が提唱されるにいたり、医学医療へのオリジナルな貢献の意義は大きい。</p>

研究者氏名：佐藤光源

研究課題名：依存性薬物による脳内薬物受容体の機能変化に関する分子生物学的研究

継続年数：3 年

### 1. 研究成果の概要

覚せい剤の反復使用で統合失調症類似の急性精神病エピソードが発症する脳内機序に焦点をあて、その発症脆弱性のメカニズムを研究した。覚せい剤精神病患者のPET画像解析や逆耐性現象形成ラット、ノックアウトマウスなどを対象とした。その結果、脳ドパミン神経終末における過敏反応性のドパミン過剰遊離が発症脆弱性の中核となり、それがモノアミントランスポーター（とくにドパミントランスポーター）や二次・三次メッセンジャーの変化を介して脳の機能システムの不均衡あるいは新たな神経回路の形成をきたすことを示した。また、多施設共同の臨床研究により、精神病エピソードにおける発症脆弱性の形成と維持、精神病エピソードの発症と予後に関わる可塑性関連遺伝子を特定（氏家）するとともに、その形成に特異的に関わる新規遺伝子 *mrt1*（西川）を発見した。また、覚せい剤や麻薬への精神依存形成には脳報酬系、とくに中脳辺縁ドパミン神経系の過活動が関係し、麻薬の身体依存形成には $\mu$ 受容体を介したノルアドレナリン神経系の過活動が関与することを示し、その分子生物学的なメカニズムを検討した。

### 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

第1は、覚せい剤を主とする規制薬物の乱用・依存が深刻な脳障害を残すことを実証し、それが急性精神病やそのフラッシュバックを起こすメカニズムを分子レベルまで解明することができたことである。これは覚せい剤精神病患者の予防や治療にとって重要な成績である。第2は、この研究成果が統合失調症の発症脆弱性を解明するのに貢献したことである。統合失調症は覚せい剤精神病患者を鑑別して初めて診断されているほど、その急性精神病エピソードは共通している。本研究で示された脳ドパミン神経終末における過敏反応性のドパミン過剰放出は、Laruelle(1999)が未治療の統合失調症患者にアンフェタミン負荷を行ってPET画像解析した所見と一致していた。本邦で履歴現象（臺）をもとに開発された覚せい剤精神病患者の逆耐性現象モデルは、統合失調症の発症脆弱性を解明する貴重な手段となることが示され、Laruelleの臨床成績を説明するものとなった。

覚せい剤を主とする規制薬物や脱法薬への依存、脳の後遺症、薬物精神病の発現とその発症脆弱性の解明、統合失調症への応用において、本研究班の成果はかなりの水準で評価できると考えている。

### 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

(1) 覚せい剤の第3次乱用期が続き、規制薬だけでなく脱法薬の乱用が増加し、薬物依存とその脳後遺症による反社会的な事件も相次いでみられ、国際的な社会問題となって久しい。覚せい剤の乱用・依存と薬物精神病の研究は日本が世界をリードしており、脳に長期持続的な後遺症を残すことを実証したことは、薬物乱用防止の普及啓発事業に有力な新知見を提供した。規制薬や麻薬行政にとって重要な研究成果と評価したい。

(2) 精神病エピソードは、薬物精神病や統合失調症以外にもみられる臨床症状群である。その再発や慢性化に苦しむ患者数は精神障害のかなりの部分を占め、その病態の解明と新たな治療法の開発は精神医療・保健・福祉の向上にとって急務である。今回、その発症脆弱性に関わる脳内神経回路網の形成・維持の分子メカニズムがかなり解明され、発症と治療反応性に関わる可塑性遺伝子が同定された。この成績を統合失調症に応用し、その発症脆弱性の分子生物学的な研究プロジェクトを新たに立ち上げる準備が整ったといえよう。精神医療・保健福祉行政にとって、脳に起因し心介して現れる精神疾患の病態解明は不可欠であり、新たな臨床研究プロジェクト立ち上げに寄与する知見を得たことを高く評価したい。

#### 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

(1) 覚せい剤や規制薬の乱用・依存の発現メカニズムへの理解を深めたこと、および薬物精神病（とくに覚せい剤精神病）と脳の後遺症の発生機序を分子レベルで解明できたこと。それは、薬物乱用防止の普及啓発活動に活用すべきものと考えられる。

(2) 統合失調症の脆弱性ストレスモデルに一定の論拠を与え、そのモデルに拠る統合失調症の治療ガイドライン作成を促した。

(3) 覚せい剤精神病のフラッシュバック現象を脳科学的に裏付けた結果、ストレスによる精神病エピソードの再発が実証され、心理社会的介入の重要性が示された。

(4) 覚せい剤精神病患者の発症脆弱性の形成・維持、精神病エピソードの発生、遷延に特異的に関わる遺伝子群が特定された。この成果を統合失調症の臨床例で追試確認する新たな研究プロジェクトが可能になったこと。

(5) ① 2003年まで、本研究成果を国際事業団が毎年行う「海外麻薬行政官研修」で講義し、アジア諸国の薬物乱用防止活動に役立ててきた。② 2005年の米国生物学的精神医学会（Atlanta Georgia）シンポジウム“日本生物学的精神医学研究の最前線”で発表する予定であり、海外における研究の発展に寄与できること。③ 佐藤光源、櫻井映子編「覚せい剤精神病と麻薬依存」（東北大学出版会、2004）を発刊し、本研究班の成果を一般向けに公表し、解説した。

研究者氏名：太田成男

研究課題名：ミトコンドリア機能障害によるアルツハイマー病の発症機序と予測に関する研究

継続年数：3 年

### 1. 研究成果の概要

本研究はミトコンドリア障害とアルツハイマー病の関連を新しい視点から分子レベルで解明し、アルツハイマー病の予防に貢献しようとするものである。アルツハイマー病とミトコンドリア機能低下の関連を示唆する報告は多くあったが、アルツハイマー病の原因なのか、単にアルツハイマー病による神経細胞死の二次的結果としてミトコンドリア機能が低下するのかが明らかでなかった。本研究では、遺伝子解析と分子レベルの研究から、ミトコンドリア機能障害がアルツハイマー病の原因の一つであることを明確にしたことが重要な点である。ミトコンドリアタンパク質はミトコンドリア遺伝子にコードされているものと核遺伝子にコードされるものがあるが、本研究では核にコードされるミトコンドリアタンパク質 DLST (ジヒドロリポアミドサクシニル転移酵素) と ALDH2 (アルデヒド脱水素酵素 2) に注目した。

研究方法は、人の集団を対象とした分子疫学研究から始まって培養細胞と実験動物を用いた分子細胞生物学研究へと進める手法を用いた。まず、アルツハイマー病患者と健常人の遺伝子多型を比較して、アルツハイマー病の遺伝的危険因子を同定した。一般的に患者対象比較研究では、偶然に統計的に有意な結果が生じることがある。分子レベルの解析によって、この疫学研究の結果の因果関係を確実なものにして、その危険因子がどのようにアルツハイマー病と関与するかを明らかにした。培養細胞を用いて分子レベルでの研究を進め、これらの分子疫学研究の結果が偶然ではないことを明確にした。

結果を要約すると

(1-1)ミトコンドリアのクエン酸回路の律速酵素の DLST 酵素 (Dihydrolipoamide succinyltransferase) の遺伝子多型がアルツハイマー病の危険因子となることを患者対象比較研究から明らかにした。Lancet, 350,1367-1368(1997)

(1-2)DLST 遺伝子にはイントロン7から転写開始する遺伝子産物 (MIRTD と命名) があって、全長 DLST はミトコンドリアのマトリクスにあるが、MIRTD は外膜と内膜の膜間腔に存在し、呼吸鎖酵素の分子集合に必要であることを明かにした。EMBO J, 22. 2913-2923(2003)

(1-3)MIRTD はアルツハイマー病の脳には少なく、アルツハイマー病の危険因子とされる遺伝子多型では合成量が少なくなることから、DLST の特定の遺伝子多型では MIRTD の合成が少なくなり、ミトコンドリア呼吸鎖の形成が正常に行えず、アルツハイマー病の原因となると結論した。EMBO J, 22. 2913-2923(2003)

もうひとつの ALDH2 に関するテーマでは、

(2-1)ミトコンドリアに存在するアルデヒド脱水素酵素 2(ALDH2)の酵素活性が低い遺伝子多型 ALDH2\*2 をもつ人は、有意に(p=0.002)にアルツハイマー病になりやすいことを遺伝子多型解析により明らかにした。また、APOE4 との相乗効果によって発症頻度がさらに高くなり、発症年齢が低下することも明らかにした。Biochem Biophys Res Commun, 273, 192-196(2000)。なお、これらの結果は筑波大学の玉岡らによって、病理標本を用いて確定診断したアルツハイマー病患者の遺伝子解析によって、再確認された。

(2-2)ALDH2\*2 を持つ人は過酸化脂質が蓄積しやすいことを大規模疫学調査によって明かにした。J Hum Genet, 49, 404-409 (2003)

(2-3)ALDH2は酸化ストレスの防御機構として働いており、ALDH2の機能低下によって酸化ストレスが上昇し、アルツハイマー病の原因となることを明かにした。J Neurochem, 84, 1110-1117(2003)

(2-4)ALDH2の低下にはビタミンEなどの抗酸化ビタミンが有効であることを培養細胞とトランスジェニックマウスによって検証した。To be submitted

## 2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

DLSTのアルツハイマー病への影響についての研究成果は権威のある医学誌、分子生物学誌である、LancetとThe EMBO Journalなどに掲載された。ミトコンドリア機能低下がアルツハイマー病と関わりがある事は従来から言われてきたが、アルツハイマー病の原因のひとつであることを分子レベルで証明できたことは高く評価されていると思う。この結果を出すまでに7年間の月日を費やしたが(研究助成は3年間)、最終的な結論をだすことができた。特に、DLST遺伝子はふたつの遺伝子産物をつくることの発見はアルツハイマー病への関与を別にしても基礎医学の研究成果として重要な発見であった。

もうひとつのALDH2については、新しい概念を提出することができた。アジア人に特有の遺伝子多型の関与であることもあってか、インパクトファクターの高い雑誌には掲載されなかったが、米国神経化学会雑誌Journal of Neurochemistryに掲載された。この結果は、ミトコンドリアから発せられる酸化ストレスがアルツハイマー病の原因のひとつであることを明かにしたもので、予防のためには抗酸化ストレスが重要であることを分子疫学と分子細胞生物学の両面から明らかにした。この結果は従来酸化ストレスがアルツハイマー病発症に大きな役割を果たしていることが示唆されていたが、分子機序によって明確にすることができた。なによりモデル動物を作製できたので、予防効果のある薬剤や食品を評価できるようになったのは大きな貢献であると思う。

ALDH2はエタノール代謝において、エタノールから生じたアセトアルデヒドを解毒する酵素である。そのためALDH2の活性の強い人は酒豪であり、弱い人は下戸である。本酵素は従来エタノール代謝の酵素として知られていたが、本来のALDH2の役割は酸化ストレス防御機構をする酵素であることを明らかにしたのは、従来の概念を明かにした点で基礎医学研究として重要である。よく考えて見れば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウマなどのほ乳類動物にもALDH2があるが、お酒は飲まない。本来のALDH2の役割がエタノール代謝ではないことはすぐ理解できるはずである。

## 3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

アルツハイマー病は神経が死滅してしまう疾患のため、現実には治療は難しい。むしろ、予防すること、発症を遅らすこと、進行を抑制することが行政的には重要である。発症を数年遅らせるだけで、経済的負担はきわめて大きくなりはずである。本研究によって酸化ストレスがアルツハイマー病に関与していることを疫学と分子生物学の両面で明らかにし、抗酸化ビタミンなどが予防や発症の抑制に効果があることを明かにできた。予防と発症の遅延という点から行政面から重視されるべきである。

今後本研究をさらに発展させ、抗酸化物質がどのくらいアルツハイマー病の発症を遅らせられるのか大規模研究を進めるべきであり、実際の予防に行政も貢献していただきたいと思う。ビタミンEがアルツハイマー病の発症を遅くする事は、海外の疫学研究においても明らかにされている。とくに、ALDH2の遺伝子多型はモンゴル系アジア人に特有の現象であり、日本人の40%がALDH2の酵素活性の弱いタイプである。日本人のALDH2活性の弱い人には、抗酸化物質は特に有効であると思われる。ALDH2酵素活性の弱い人への注意を喚起することは行政の役割であると思う。予防と言う観点から本研究は行政的側面において重要な役割を果たした。

## 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

DLSTについての研究結果ではDLST遺伝子は同じ遺伝子からDLSTとMIRTDのふたつの遺伝子産

物をつくり MIRT1D はミトコンドリアの呼吸鎖酵素の分子集合に関与し、それがアルツハイマー病に関与していることを明かにした点は、アルツハイマー病とミトコンドリアの関係を分子レベルで明かにした点は基礎医学の観点から重要な発見であったと思われる。

一方、ALDH2の研究については、社会的に大きな反響を及ぼした。ALDH2がエタノール代謝に関係する酵素であることからマスコミに大きく取り上げられた。最初の「お酒に弱いタイプの人にはアルツハイマー病にかかりやすい」といふ記事を読んだ読者の中では、「お酒を飲んだ方がアルツハイマー病にかかりにくくなる」という誤解が広まった。しかし、分子レベルの研究によって、飲酒が予防効果の原因ではなく、ALDH2が酸化ストレスの防御機構に関与していることを明らかにした。そこで、お酒に弱い人は積極的に抗酸化物質を摂ることが大切であることを啓蒙したのは、具体的にアルツハイマー病の予防に貢献したはずである。

アルツハイマー病とALDH2の関連についてと、ALDH2と酸化ストレスの関連について、2000年と2003年の2度にわたって、ほぼすべての全国紙の新聞に大きく報道された。その後、何度もテレビでも大きくとりあげられた。また、健康雑誌でもとりあげられたので、多くの人の知る事になった研究結果であった。このように、基礎研究の研究成果を社会へ啓発できたのは、あまり例がないことではないだろうか。

研究者氏名：大川匡子
研究課題名：ヒトの生体リズム異常の診断・治療法開発に関する基盤研究
継続年数：3 年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>ヒト生体リズム測定技術として、超短時間睡眠・覚醒スケジュール法によるヒトのホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの同時測定技術を開発した。この方法によりいくつかのリズム異常の病態を明らかにした。概日リズムの睡眠障害患者の遺伝子解析では、遺伝子測定法を開発し少数例でメラトニン受容体遺伝子の異常がリズム障害患者の一部に見つかった。睡眠中の Positron CT を用いた画像解析では、正常者で睡眠段階による脳機能低下部位を画像解析し、睡眠研究の画期的進歩をスタートさせた。メラトニン投与方法については、これまでの不確実な投与方法の問題点を臨床的に検討することで、夜間の3分割投与方法を開発し、これにより治療効果が向上することを発見した。病態解析研究として、健常者とリズム障害患者のメラトニン受容体遺伝子および時計遺伝子を解析しさまざまな多型を発見した。</p>
<p><b>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</b></p> <p>ヒト生体リズム異常の病態については不明な点が多かったが本研究で発症には遺伝的な原因が関与し、また生活環境や生活様式の関与が大きいこと、さらに治療法については時間生物学的手法を用いることで対処することが可能であることを示した。</p> <p>研究成果は医学的に大きな貢献をすると確信する。ほぼ目標を達した。</p>
<p><b>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</b></p> <p>24時間社会といわれる現代社会で生活する人々の背景にある生体リズムを明らかにすることにより交代勤務のためのワークスケジュール作成、生体リズムの個体差から心身の病気の予防などに貢献できる。</p>
<p><b>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</b></p> <p>これまでヒト生体リズムの測定法は長時間困難な状況を伴うことから良い方法がなかった。しかし本研究では生体の苦痛を最小限にし、多くの生体リズムを同時測定することを可能とした点で画期的である。リズム障害患者の分子生物学的研究では本研究が画期的な患者サンプルを収集した点で類をみない精度の高い研究となっている。</p> <p>ポジトロン CT を用いた睡眠研究は睡眠の機能を観察するための先端的研究方法で本プロジェクトにより初めてスタートしたものである。</p>



研究者氏名：田平武
研究課題名：プレセニリン 1、2 異常によるアルツハイマー病の発症機序の解明
継続年数：3 年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>プレセニリン 1, 2 (PS1, PS2) の遺伝子変異により何故アルツハイマー病が早期に発症するかを明らかにする目的で本研究を行った。その結果、その遺伝子変異により Aβ42 の産生増強が起こることを確認し、PS1 トランスジェニックマウスでは神経細胞内 Aβ42 の蓄積が起こり、神経細胞死を引き起こすとの結果を得た。そのメカニズム解明の為に PS1, PS2 と結合する新規蛋白を複数見出した。</p>
<p><b>2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)</b></p> <p>アルツハイマー病のアミロイド仮説が広く支持されており、その発症に細胞外 Aβ の重要性を示す研究が主であったが、細胞外に蓄積する前に細胞内に蓄積することが重要であることを示した点で意義は大きい。</p>
<p><b>3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)</b></p> <p>アルツハイマー病の発症機序の解明が家族性アルツハイマー病遺伝子の解析から一步前進し、予防・治療法開発に向けた手がかりが得られたことは、患者及び家族にとって励ましの情報を提供しており、行政的意義はある程度評価したい。</p>
<p><b>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</b></p> <p>本研究の意義はアルツハイマー病の発症に細胞内 Aβ もまた重要であることを示した点にある。これは細胞外 Aβ の重要性を否定するものではない。今後、細胞内 Aβ と結合し細胞死を誘導する蛋白質を同定しそれを制御することで予防・治療法の開発の可能性を示したことで、医学-医療に貢献した。</p>

研究者氏名：伊藤健吾
研究課題名：ポジトロン断層法による錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性神経活性に関する研究
継続年数：3 年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>パーキンソン病患者のドーパミン作動性神経活性を PET により画像化し、画像ベースの統計解析と臨床症状および神経心理学的検査との対比から、パーキンソン病における認知機能障害の詳細が明らかにされた。</p>
<p><b>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</b></p> <p>パーキンソン病におけるドーパミン作動性神経の機能障害と高次脳機能障害との関連を明らかにすることでパーキンソン病の病態を詳細に解明するとともに、治療法の選択に寄与する知見を得ることが出来た。</p>
<p><b>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</b></p> <p>パーキンソン病の病態解明という点では成果が上がったが、当初目標としたパーキンソン病の神経伝達機能評価をより多角的に行うための新規ノルアドレナリン (NA) 受容体測定剤の開発については十分な成果が得られなかった。</p>
<p><b>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</b></p> <p>パーキンソン病では黒質・線条体系およびその他のドーパミン作動性神経系に複雑な機能変化が存在し、種々の認知機能障害の発現に関与していることが PET による画像解析から明らかにされた。また、パーキンソン病の早期群では外来性カテコラミンがワーキングメモリー課題の成績を改善することが確認できた。以上から、パーキンソン病における認知機能障害の病態解明が進んだ。</p>

研究者氏名：永津俊治

研究課題名：パーキンソン病における神経細胞死の分子機構とその保護治療に関する研究

継続年数：3 年

## 1. 研究成果の概要

パーキンソン病は、高齢者に多発する運動障害を伴う神経変性疾患である。95%は遺伝の明らかでない孤発型で、約5%が家族性である。黒質線状体ドーパミンニューロンが選択的に変性して発症する。ドーパミンニューロンの変性機序を分子レベルで解明し、神経細胞を保護する根本的治療法を開発することを目的として研究を進めて、平成10-12年度に次の主な研究成果を得た。

- 1) パーキンソン病が、炎症性サイトカイン類の増加と神経保護作用をもつ神経栄養因子類の減少によってひき起こされるアポトーシスによる神経細胞死であることを示す一連の成績を、孤発型のパーキンソン病死後脳とマウスとラットのパーキンソン病モデル動物の脳で立証した。
- 2) 日本で見出された常染色体劣性遺伝の若年性パーキンソン病の原因遺伝子として、1.5 Mbの巨大な新しい遺伝子を発見してパーキン parkin と命名した。パーキン蛋白はユビキチンリガーゼ ubiquitin ligase E3 であることを発見した。
- 3) パーキンソン病の新しい神経保護修復薬の探索として、免疫抑制作用のあるイムノフィリン・リガンドに注目して、cyclosporin A, FK506, GPI1046 にアポトーシス抑制・神経保護修復作用のあることを見出し、そのアポトーシス抑制効果はグルタチオン (GSH) の増加によることが示された。
- 4) 神経栄養因子類を増加させてドーパミンニューロンの保護作用をもつ薬剤を探索しパーキンソン治療薬のうちで、ドーパミン・アゴニストのアポモルフィン、モノアミン酸化酵素B型阻害薬 Selegiline とその代謝物 Desmethylselegiline は、神経栄養因子類 NDF、BDNF、GDNF の生産を刺激することを見出した。

## 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

- 1) 遺伝性パーキンソン病の原因となる新しい遺伝子パーキンの発見は国際的に大きいインパクトを与えた。遺伝子産物パーキン蛋白がユビキチンリガーゼ ubiquitin ligase E3 である機能の発見は、細胞内不良蛋白のユビキチン・プロテアソーム系による分解の機能不全 (Loss of function) による発症機構を示唆する。遺伝性のみならず、孤発性パーキンソン病の分子機構の研究にも大きい手がかりを与えた。本研究の直後より米欧を中心として世界でパーキンの研究が始まり、2004年現在で約100に及ぶパーキン遺伝子の変異が世界で報告されている。パーキンの研究は、水野美邦を主任研究者として、さらに国際的に最先端に立って進められた。
- 2) 孤発性パーキンソン病で、炎症性サイトカインの増加・神経栄養因子の減少により、アポトーシス神経細胞死にいたる分子機構は、その後の世界の多くの研究で支持されている。炎症性サイトカインを生産する主な細胞は活性化ミクログリアと推定されており、パーキンソン病脳の神経炎症機構に大きい貢献をした。
- 3) 免疫抑制薬イムノフィリン・リガンド類、及び神経栄養因子の増加薬類の発見は、神経保護修復作用を持つパーキンソン病の新しい治療薬の開発に、有力な手がかりをあたえた。
- 4) 遺伝性パーキンソン病におけるパーキンの発見による細胞内不良蛋白の蓄積の概念と、孤発性パーキンソン病における炎症性サイトカイン・神経栄養因子の変化の発見による”神経炎症”とアポトーシスの概念の両者の関連について、現在さらに研究を進めている。

### 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

- 1) パーキンの発見は、家族性パーキンソン病の遺伝子検査を、日本のみならず、米欧においても世界的に可能とした。パーキンは孤発型パーキンソン病でも感受性遺伝子である可能性がある。
- 2) パーキンソン病における、サイトカイン増加、神経栄養因子減少、アポトーシス関連因子の変化の発見は、脳はこれまで免疫寛容性があると考えられてきたが、活性化ミクログリアによる神経炎症”Neuroinflammation”の新しい概念の確立により、新しい創薬の道を開いた。

### 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

- 1) パーキンの発見は、パーキンソン病のみならず、アルツハイマー病や神経変性疾患全体において、細胞内ユビキチン・プロテアソーム系の異常による不良蛋白の生産・蓄積による神経細胞死の分子機構の、新しい概念と研究の方向を示した。
- 2) パーキンソン病における、サイトカインや神経栄養因子の変化、イムノフィリン・リガンドの神経保護修復作用の発見は、分子機構に新しい道を開き、新しい神経保護修復薬の開発に貢献した。パーキンソン病のみならず、アルツハイマー病のような神経変性疾患全体において、神経保護修復薬の開発の研究が国際的に進められている。

研究者氏名：吉川和明

研究課題名：アルツハイマー病の神経変性マーカー蛋白質に関する研究

継続年数：3 年

### 1. 研究成果の概要

本研究ではアルツハイマー病脳のニューロン内部で起こっている病的変化を反映するマーカーを見出し、アルツハイマー病の早期診断のみならず病因の解明に役立てることを目的として行った。本研究では、アルツハイマー病の脳に沈着するA $\beta$ の前駆体であるAPPに注目した。遺伝子導入細胞を用いた実験により、APPの細胞内蓄積はカスパーゼ3を活性化することを見いだした。また、APPによるカスパーゼ3による活性化に先だって、カルシウム依存性タンパク質分解酵素カルパインの活性化が起こること、APP自身がカスパーゼ3の基質になり、APP $\Delta$ C31がニューロン内に形成されること、APP $\Delta$ C31自身もアポトーシスを促進すること（カスパーゼ非依存性）、アルツハイマー病のみならずニューロンが変性する際にはAPPの増加が先駆すること、などが明らかになった。したがって、ニューロンにおけるこれらの酵素活性の増加やAPP断片の蓄積が、アルツハイマー病の脳ニューロンの早期変性のマーカーとして有用であり、病因の解明にも寄与するものと考えられる。

### 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

従来、および現在の主流の考え方ではA $\beta$ がニューロンの間隙に蓄積することがアルツハイマー病の原因とされるため、その生成機構や排除機構の研究が精力的に進められてきた。当研究代表者らは、「アルツハイマー病におけるニューロン死は、APPが細胞内に異常に蓄積することが原因であり、A $\beta$ の蓄積は随伴現象である」という仮説に基づいて、ニューロン死に先立って、カルパイン、続いてカスパーゼ3の活性化によるアポトーシスが起これ、その過程でAPPの分解断片であるAPP $\Delta$ C31がニューロン内に蓄積することが起こることを実験的に明らかにした。この間、国内の病理学研究グループとの共同で、アルツハイマー病の脳でのこれらのマーカーの有用性を検討しようとしたが、研究期間中（1998-2000年）には、証明することができなかった。しかし、その後、海外の研究グループからの報告がみられるようになった。したがって、本研究は先駆的なものであったと考えている。

### 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

研究レベルではアルツハイマー病の原因解明をすることが急務であり、最も優先されるべきと考える。たとえば、アルツハイマー病の研究においては、原因として外因性のものや環境性のもの（たとえばアルミニウムなどの金属類）などの仮説が消長を繰り返している。本研究では上記の我々の仮説、すなわちアルツハイマー病の原因は、ニューロンの内在性APPの代謝異常であること、また、APPはニューロンの栄養状態や脳内微小環境の悪化によって蓄積することが明らかになってきた。したがって、環境毒や薬物による外因性因子の影響を検討または説明をする上で役立つものと考えられるが、行政的な観点からすれば貢献度は少ない。

### 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

本研究では、APP遺伝子導入細胞モデルを用いてニューロン内で起こっていることを明らかにし、それが実際のアルツハイマー病脳のニューロンでも起こっていることを証明するという戦略をとった。これらは方法的に多くの研究グループに示唆を与えてきたものと思われる。最近では、我々と同じようにニューロン内のAPPとその代謝異常がアルツハイマー病の一次的な原因であることを主張する国外の研究者も増えてきている。したがって、本研究はアルツハイマー病の病因解明と治療戦略の確立に貢献したと考えている。

研究者氏名：古川昭栄
研究課題名：神経栄養因子の産生調節による神経細胞の保護・機能修復に関する研究
継続年数：3 年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>本研究は抜本的治療法のない神経変性疾患や中枢神経軸索障害に効力のある治療薬を創製することを目的とした。</p> <p>神経変性疾患の原因は様々であるが特定の神経細胞が死滅するという点では共通している。神経栄養因子は特定の神経細胞に作用して保護作用を示す生体内タンパク質であり、神経細胞の死の方には関係なく保護作用を示す。したがって生体内で神経栄養因子の産生を高める物質は、神経細胞には保護的に働くはずである。この観点から広く探索を行い、いくつかの有力な候補物質を見出した。ほとんどの化合物は時間切れ、資金切れで特許や論文にできなかったのは残念であった。特許化した物質は1件だけで、他に2つの物質に強い作用を見出した。この2つは以後の研究材料（神経栄養因子誘導物質）として研究に使用し、論文として発表している。</p>
<p><b>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</b></p> <p>本研究では比較的まとまった研究費の交付があり、初期の探索研究の段階で広い範囲を対象とすることができた。その意味ではこれまでにない研究スタンスで望むことができ、実際にいくつかの興味深い物質を見出した。しかし研究期間が短いため（3年）動物実験前臨床段階までは到達できず、研究期間が過ぎると研究費の欠乏から研究が滞ってしまった。</p>
<p><b>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</b></p> <p>研究が最終ゴールに到達すれば抜本的な治療薬につながる可能性もあり、医療費の軽減に寄与できるものと思われる。</p>
<p><b>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</b></p> <p>本研究の概要をみたある製薬会社の研究者が「新しい切り口の創薬」ということで興味をもち、訪問を受けた。また、学会やシンポジウムでの成果の発表に対する質問や反応を通じて、本研究の視点が多少とも神経系疾患治療薬の開発に影響を与えていると感じたことも少なからずあった。医学・医療への貢献まで道は長いですが、将来目に見えない形で貢献できる可能性はある。</p>

研究者氏名：後藤雄一

研究課題名：ミトコンドリア脳筋症の発症予防と治療法開発の研究

継続年数：3 年

## 1. 研究成果の概要

### (1) ミトコンドリア脳筋症患者培養細胞の樹立

多くの種類の mtDNA 点変異を有する患者の骨格筋や皮膚から、それぞれ筋芽細胞や線維芽細胞の樹立を行った。特に、自然経過で改善する乳児良性型チトクローム c 酸化酵素欠損症や変異 mtDNA 比率が改善した症例などの特殊例の患者細胞株を樹立できた。

変異 mtDNA 比率が改善した症例は、12.5 年の経過で骨格筋における 3243 変異の比率が 78% から 25% にまで減少し、臨床症状も改善した。その患者からインフォームド・コンセントを得て、線維芽細胞を樹立した。患者の mtDNA には、L 鎖複製開始点周辺に新規の多型が見つかり、DNA 複製に関わる可能性が考えられた。また、この線維芽細胞を継代し変異率が変動するかどうかを確認したところ、3243 変異が上昇するクローンと低下するクローンが得られた。この 2 群を比較することで、3243 変異の変動に関わる新たな因子の同定に結びつく可能性がでてきた。

### (2) 任意の DNA をミトコンドリアに導入する方法の開発

任意の DNA をミトコンドリアに導入することは、研究上の必要性からいろいろな方法が試みられている。DNA をコーティングしたタングステン粒子を外部から空気銃で細胞に打ち込む方法、ミトコンドリア移行シグナルをつけた DNA を用いる方法などである。われわれは細胞から一度ミトコンドリア分画を分離し、そこに外から DNA を導入した後、ミトコンドリアを細胞に戻す方法（2段階導入法）を試みた。

前段階として、HeLa 細胞を用いて、従来から行われている遠心分画法で得られたミトコンドリア分画をフィルタリングした。この行程は 1 時間以内で終了した。この分画を電子顕微鏡で形態を観察すると、核の成分や他の細胞分画が比較的少ないサンプルが得られていることが判明した。内膜のクリスタも良く保たれたミトコンドリアが多数存在した。さらに、DNase 処理をした分画と処理しない分画を用いて、核成分の残りぐあいをサザン法で検討した。プローブは、mtDNA の部分プローブと核 DNA 上に存在するリボソーム RNA をコードする領域を認識するプローブを用いた。この分画を DNase 処理したものでは、サザン法で核のプローブで反応するものがなく、きわめて純度の高いミトコンドリア分画が得られていることが証明できた。

第 1 段階の、ミトコンドリア分画に外から DNA を導入する方法としてエレクトロポレーションを用いた。エレクトロポレーション前後のミトコンドリア膜を電子顕微鏡で観察したが、特に相違を認めなかった。導入する DNA としては、4kb の plasmid DNA を用い、導入の確認は PCR 法とサザン法を用いた。エレクトロポレーションを行ったミトコンドリア分画と plasmid DNA との混合液は、Dnase 処理を行ってミトコンドリア外に存在する DNA を除いてから DNA を抽出した。第 1 段階でエレクトロポレーションを行ったあと、plasmid DNA は確実に導入されていることをサザン法と PCR 法で確認した。

第 2 段階のミトコンドリアを細胞に戻す方法として、マイクロインジェクション法を用いた。まず前段階の方法で得られたミトコンドリア分画の浮遊液をそのままミトコンドリア DNA を欠く細胞（ローゼロ細胞）にインジェクションしたところ、cytochrome c oxidase (COX) 活性を有するミトコンドリアが顕微鏡レベルで確認できた。しかし、インジェクションされたミトコンドリアは少量であり、しかも 1 週間以上の培養でも導入された細胞の選択的増殖は得られなかった。

### (3) ミトコンドリア脳筋症モデルマウスの作製

ローゼロ細胞に患者由来のミトコンドリアを導入したサイブリッドは、変異 mtDNA を維持する効用とともに、サブクローンを行うことで変異率の高い細胞を得ることができるメリットがある。老齢マウスの脳内シナプスから得られた欠失 mtDNA を有するマウス-サイブリッドを作製し、欠失 mtDNA の比率の高い細胞を脱核し、受精卵と融合させることで、新たなマウスを作製した。

このマウスの特徴は、変異率の低い場合は臨床症状を示さずに2年間生存したのに対し、変異率の高い(約80%以上)場合は、おおよそ生後6ヶ月で腎不全で死亡する。死亡前の骨格筋、心臓、網膜などを検討したところ、ヒト疾患である Kearsn-Sayre 症候群ときわめて類似した病理所見を呈した。これらの事実は、このマウスが欠失 mtDNA を有するミトコンドリア脳筋症のモデル動物として、病態・治療研究にきわめて有用であることを示している。しかし、腎障害が強く早期に死亡するため、年齢が進んでから発現する中枢神経障害の研究には使用しにくい。

また、遺伝形式に関して、大きな問題を提起した。このマウスは、母系遺伝で欠失 mtDNA が伝わっている。通常ヒト疾患では、単一欠失を有する患者は散発性に認められる。したがって、多くは突然変異によるものと考えられている。しかし、例外的に、重複 mtDNA を有する場合に母系遺伝と考えられる症例の報告がある。実際、この一部のマウスでも骨格筋や血液に重複 mtDNA が検出できている。この事実から、直ちに重複 mtDNA を介して母系遺伝したとは結論づけられないが、このマウスの卵を詳細に調べることで重複 mtDNA と母系遺伝の関係、もしくは欠失 mtDNA 自体の母系遺伝の可能性についての研究が進められる。

## 2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

ミトコンドリア脳筋症患者骨格筋、筋芽細胞およびそれらを用いた各種サイブリッドの保存は、臨床研究や基礎研究の基盤となる。また、今回のミトコンドリア脳筋症のモデル動物の作製の成功は世界的に高く評価されている。(Nature Genetics や Nature Medicine に掲載された)。このモデル動物に対応するヒト疾患の病態解明、治療薬の投与実験などにきわめて有用になることは疑いない。

## 3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

研究資源として、病理学的、生化学的、分子遺伝学的に確定診断された培養細胞が多数確保できていることは、今後の疾患研究の発展に大きく寄与できると考える。特に、我が国及び海外の研究者への研究試料の提供が可能になっている。また、その後の患者由来細胞の保存の継続で、ミトコンドリア病患者由来の筋芽細胞は80例に達している。ヒューマンサイエンス財団等と協力して公共的なバイオリソース整備の一役を担えるものとする。

全国の医療機関から確定診断の難しい症例の問い合わせを受け、さらにその診断検査を行うことで、社会に貢献している。

## 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

### (1) 研究資源の保存と利用

診断の確定した患者由来の試料の保存は、今後の研究を進める上の研究資源として利用することが可能であり、我が国及び世界の研究者にとって有用なものである。実際に、イギリスやスペインなどの研究者にも供与した。

### (2) モデル動物の作製と利用

世界に先駆けて作製できた欠失 mtDNA を有するマウスは、ヒト疾患と極めてよく似た臨床症状を呈する。病態の理解、遺伝機構の解明、治療薬の投与実験の開始など、医学の進歩に大きく貢献できた。



研究者氏名：難波吉雄

研究課題名：臨床応用可能なアルツハイマー病の生物学的マーカーの確立に関する研究

継続年数：3 年

### 1. 研究成果の概要

介護保険制度が導入された。おおむねその運営はスムーズに行われているが、痴呆の判定に関しては実際の状態よりも軽く判定されるといった問題点も指摘されている。また、DSM-IVなどの通常使用されている痴呆の診断基準では、アルツハイマー病と診断される時点において記憶・認知機能障害は中等度以上であり、早期であるとは言い難い。そこで本研究では、アルツハイマー病の診断により客観性を持たせるだけでなく、アルツハイマー病の早期診断、早期治療を可能とする、痴呆の進行度や治療薬の効果判定に資する、要介護認定が行われる際の痴呆の判定等に役立つといったことを可能とするべく、臨床応用可能なアルツハイマー病の生物学的マーカーの確立を目的として研究がなされた。その結果、アルツハイマー病患者において、摂取栄養の詳細な検討によって多価不飽和脂肪酸 n6 (リノ酸等) /n3 (EPA, DHA) 比が有意に高く食餌と体内脂肪酸の動態がアルツハイマー病の生物学的マーカーや予防の手がかりとなる可能性、6種類のタウアイソフォームの生物学的マーカーとしての可能性、画像検査では帯状回後部の血流変化が最初に認められること、70歳代では帯状回前部と海馬で、80歳代では海馬において初期の変化が認められ、さらに脳リハビリによる SPECT 所見の変化に関する検討では、認知機能の改善が明らかであった例では前頭葉前部での血流が維持・改善される傾向が認められたこと、Ihr の神経心理学的検査と MMSE との相関などの事実が明らかとなった。

アルツハイマー病の早期診断を行う際には、神経心理学的検査、生物学的マーカー、画像診断を効果的に組み合わせていく必要性が示された。

### 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

研究目的にそって、生活習慣因子といった新たな視点からの生物学的マーカーの開発（食餌因子・睡眠等とアルツハイマー病の関連）、アミロイド、タウ等既存の物質に着目した臨床応用可能な生物学的マーカー開発の取り組み（タウオパチーの病態解析とアルツハイマー病との関連）、生物学的マーカーとしての画像診断とらえ方や評価法の検討（MCI と脳血流や MRI 等の画像診断との関連性調査）、これらのマーカーと関連づけられる新たな痴呆等臨床症状の臨床指標の検討など、痴呆性疾患の早期発見、評価に組み組みがなされており、新しい知見を加えた。本研究は、アルツハイマー病を始めとする痴呆性疾患において、ただちには言えないものの疾患の予防治療に繋がる可能性があると考えられ、現在の本研究分野への貢献がなされており、さらなる研究の成果が期待されると思われる。

### 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

本研究課題については、基礎的研究分野と臨床的研究分野がチームワーク良く取り組みがなされた。その結果、痴呆性疾患の早期発見手法が萌芽され、食餌因子や画像診断を組み合わせることで、MCI といわれるような病態に代表される早期発見、さらには早期治療の重要性が認識された。またタウ研究に代表されるようなアルツハイマー病とは異なる疾患の鑑別に有用な成果が得られ、今後異なる病態ごとの治療や対応法が検討される

素地がつけられた。また臨床評価の成果により介護保険における痴呆の評価に役立つ 成果が得られた。出版論文では、英文のみならず和文で発表したりすることが望ましいものはその対応がなされており、さらに一般の方に対しても積極的な広報活動にも取り組みがなされた。

#### 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

- ・生活習慣因子に着目することにより、痴呆の予防といった概念を導入した。
- ・食餌因子に関する研究より、ある種の多価不飽和脂肪酸が抗痴呆薬としての機能を有する可能性を指摘した。
- ・痴呆性疾患のなかで、タウオパチーという疾患概念の確立に寄与した。
- ・臨床症状と画像診断を利用し、痴呆の早期発見の可能性を示した。
- ・様々な痴呆の評価法を検討することで、介護保険等現場における痴呆の評価法の検討に有用な情報提供を行った。

研究者氏名：福土審

研究課題名：心身症と神経症におけるヒスタミン神経系の異常に関する研究

継続年数：3 年

## 1. 研究成果の概要

21世紀の先進国においては、心身症・神経症を代表とするストレス関連疾患が国民の健康と経済に重大な影響を及ぼしている。その克服に向けた取り組みは、わが国の厚生行政上重要である。しかし、ストレス関連疾患の病態の中核をなす脳内神経伝達には不明な点が多い。一方、近年ヒスタミンがヒトの高次神経機能に関わる神経伝達物質であることが明らかになってきた。われわれは、ストレスにより脳の特定部位でヒスタミンを中心とする神経伝達物質が放出され、局所脳活動を賦活化する、そして、ストレス関連疾患（過敏性腸症候群、神経性食欲不振症、うつ病）において特定の局所脳が賦活化されるパターンがある、と仮説づけた。本研究では、(1) この仮説を positron emission tomography (PET) をはじめとする脳機能画像によって検証し、更に、(2) 動物実験によりヒスタミンとその関連物質のストレス関連疾患での役割を明確にした。

## 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

内臓刺激大脳誘発電位法とバロスタットによる脳腸機能評価法を開発した。また、ガス相法とメチルトリフレート法を用い、連続して高比放射能の選択的 H1 受容体リガンド[11C]-doxepin を合成する方法を確立した。

これらを用いて、代表的なストレス関連疾患であり、かつ、慢性の内臓痛を主要症状とする過敏性腸症候群 irritable bowel syndrome (IBS) においては、脳から腸に向かう反応のみならず、腸から脳に向かう反応が異常であり、その反応にヒスタミンが関与することを明らかにした。H1 受容体ノックアウト

(H1KO) マウスでは、の痛み刺激に対するモルヒネ鎮痛は野生型に比較して増大していることが明らかになり、H1 受容体は、痛み受容に促進的に作用していることが示唆された。また、大腸の微細運動を不安条件づけできることをヒトにおいて証明した。その時の H2150 による PET 画像では、視床、前帯状回、網様体、および中心後回の局所脳血流量が増加した。このように、ヒトにおける内臓刺激下の脳機能 module、対応する脳部位、神経伝達物質（ヒスタミン）、情報処理パターン、これらの結果としての情動形成が判明した。この成果は、IBS の病態生理の解明にとどまらず、脳の意識形成に及ぼす末梢臓器信号の影響という脳科学における重要な問題を解く糸口たりうるものである。

神経性食欲不振症患者では、末梢レプチン低下が、少なくとも、視床下部と副腎皮質のふたつのレベルで、視床下部・副腎皮質系機能亢進を起こす結果が見られ、そのモデル動物では、ダイエット・ハイの時のヒスタミン神経伝達機能の低下が見られた。これに対し、ヒスチジンや H3 受容体拮抗薬投与により病態が改善した。

アレキシサイミアは、心身症患者に見られ、環境不適応を示す神経症やうつにも共通する心理機制である。感情認知をさせた時の脳内プロセッシングを H2150 静注法 PET により行い、正常者では感情認知により右前頭前野が賦活されるのに対し、アレキシサイミア尺度の高い被験者ではこれが見られず、代りに左前頭前野が賦活された。心身症のリスクとなる脳賦活様式を明らかにできよう。さらに、軽症うつ病患者において[11C]-doxepin-PET を行い、H1 受容体の減少が観察された。

代表的なストレス関連疾患である IBS、神経性食欲不振症、うつ病、これら全てにおいて中枢ヒスタミンが病態に関与することが示唆された。以上の成果に基づき、ヒスタミン神経系をはじめとするストレス関連疾患の病態を明らかにする研究をさらに推進することは、深刻度を増しつつあるストレス関連疾患の

克服、ひいては国民の福利厚生に繋がるものである。

### 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

- 1) 達成度：ストレス関連疾患におけるヒスタミンの役割が、これまで想定されていたものよりも遥かに大きいことを明らかにし、当初の目的を十分に達成した。
- 2) 研究成果の社会的意義：これまで不明であったヒスタミン神経系の臨床的意義をストレス関連疾患において明らかにすることができ、その成果は社会的価値が高い。特に、ストレス関連疾患の病態に関連する物質を明らかにしたことは、深刻度を増しつつあるストレス関連疾患の克服、ひいては国民の福利厚生に繋がるものである。また、国際的にも着眼点と独創性が注目されている。本研究の成果は2004年10月15日のNHKニュース10でも取り上げられるなど、社会的な注目度が次第に高まっている。

### 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

- 1) ヒトにおけるPETによる新しい脳内神経伝達評価法がヒスタミン神経系を中心として開発された。
- 2) 消化管へのストレスにより視床と辺縁系で脳血流量が増加し、特に辺縁系で内因性ヒスタミンが遊離し、大脳誘発電位が変化する。この反応はIBSで顕著であった。IBSでは脳内でヒスタミンを中心とする神経伝達の異常が示唆される。消化管の不安条件付け反応に帯状回、網様体、前頭葉眼窩回、小脳半球外側部が関与すると考えられた。
- 3) 神経性食欲不振症モデルラットにより、摂食の神経伝達におけるヒスタミンの役割が明らかになった。また、末梢レプチン低下が、HPA系機能亢進に関与している可能性が示唆された。
- 4) うつ状態でPETを用い、H1受容体を測定し、H1受容体の減少が見出された。ノックアウトマウスにより、疼痛の神経伝達におけるヒスタミンH1受容体の役割が明らかになった。

以上から、今後さらに今回確立した・脳機能画像を駆使し、ストレス関連疾患における、・遺伝子多型、ならびに、・生後から発症に至るまでの刺激の受け方（即ち学習）が、発症と病態生理にどのような影響を及ぼすのか、詳細な分析をすることが必要である。本研究はその基盤を形成したものである。