

研究者氏名：飯沼一字

研究課題名：乳幼児期に生じるけいれん発作の病態と治療に関する研究

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

幼弱期に生じるけいれんはてんかんが主たるものであるが、それらは治療に抵抗するものが少なくない。そこで、幼弱期の易けいれん性を検討するために、①グリシン脳症モデルマウスの作製、②カイニン酸微量注入によるけいれんモデルの作製、③幼若動物における興奮-抑制系の発達の3点について研究した。グリシン脱炭酸酵素のドミナントネガティブ (DN) 変異酵素を過剰に発現させることによってグリシン脳症モデルマウスを作製した。これらのマウスでは電撃によるけいれん持続時間と脳内グリシン濃度に正の相関が認められた。また、新生児期からけいれんを発症し、新生児けいれんのモデルとなりうると考えられた。カイニン酸を生後0-2日のラット脳皮質に微量注入すると、注入部位周囲とやや離れた部位に皮質の層構造の異常が認められ、皮質形成異常を作成することができた。発達期ラット神経細胞でのクロライドコトランスポーターの発現を検討したところ、幼弱期ではクロライドの汲み出しに関わる KCC2 mRNA の発現が遅れており、細胞内クロライド濃度が高く保たれていることが分かった。また、幼若細胞に GABA を投与すると、細胞内 Ca²⁺が上昇し、GABA が興奮性に働いていることが確認された。このように、幼弱期では興奮系が抑制系を大きく上回っており、これが易けいれん性に関与していると推定された。

2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

幼弱期での興奮性の高まりを確認することができた。しかし、3種の研究の相互の関係について、たとえば、グリシン脳症モデルやカイニン酸モデルでのクロライドコトランスポーターの発現などについてまで3年間では研究を進めることができなかった。

3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

本研究が行政的に資することを考えるとすれば、幼弱期に生じるけいれんの治療にまで踏み込んだ研究により、重度脳障害などの後遺症を生じやすい早期発症の重症てんかんへの対策などにつながると考えられるが、今回の研究ではそこまでには至らなかった。

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

本研究により、新生児期からけいれんを生じ、重度の脳障害や脳痙性障害を生じるグリシン脳症のモデルを作製することができたことは、本疾患の発症メカニズムを解明する上で極めて有用な研究であった。また、カイニン酸注入モデルでは、局所の皮質形成異常を作製することができた。これは、現在難治てんかんの重要な原因の一つとして皮質形成障害が注目されており、このモデルを作製できたことは今後の研究に資することが大であると考えられる。幼弱期の神経細胞が興奮系優位であることが証明され、これが細胞増殖や細胞同士の情報伝達などへポジティブ優位で働いていることを推定させ、脳形成のメカニズムの解明への一助となりうると考えられた。

研究者氏名：武田伸一

研究課題名：幹細胞を用いた筋ジストロフィーに対する治療に関する基盤的研究

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

- 1) 骨髄に見出される幹細胞(SP 細胞)は、in vitro では、骨格筋衛星細胞あるいは筋芽細胞と共培養することによって始めて筋細胞に分化する。
- 2) 骨髄のみならず胎児肝臓中にも筋前駆細胞が存在する (J Cell Sci 115:1285-93, 2002)。
- 3) Cardiotoxin の局所投与による筋変性・再生モデルを用い、発現の変化するサイトカイン遺伝子を cDNA array を用いて調べたところ、Cardiotoxin 投与 48、96 時間後の筋では osteopontin (OPN) が最も増加し、OPN 抗体による免疫組織化学でも、単核球とその浸潤を受けた筋線維で強い免疫染色性がみられた。(Am J Pathol 163:203-15, 2003)。
- 4) 骨髄幹細胞由来細胞に対するモノクローナル抗体産生細胞を樹立、さらに胸腺筋幹細胞からは造血性パイグリカンが産生されており、胸腺内 B 細胞の増殖に重要であることが判明した (J Neuroimmunol 118: 156-56, 2001)。
- 5) 先天性筋ジストロフィーの発症機序に細胞表面膜蛋白質 a-DG の糖鎖修飾が重要な役割を担っていることを示した (Neurology 57: 115-21, 2001)。

2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

研究期間終了後、次のような特筆すべき研究成果を得た。

- 1) 静止期にある筋衛星細胞を fresh な状態で選択的に単離することが可能になった (Exp Cell Res 296(2):245-55, 2004)
- 2) 骨格筋以外の臓器から骨格筋の幹細胞を検出し、特に骨髄由来の幹細胞が再生筋に遊走することを明らかにした (BBRC 321(4): 1050-61, 2004)。
- 3) 再生筋中に、骨格筋の新たな幹細胞のクラスターを見出し、それが間葉系細胞としての性質を有することを明らかにした (論文未発表)。

これらの研究はいずれも、平成 12～14 年度に開始した研究を、同時期に整備された機器を用いて更に進めることにより、達成されたものである。これらの研究成果は非常に高く評価され、一流国際誌に発表を行った他、内外の多くの学会に招待されたが、特に 2005 年 9 月フランスで開かれる筋の発生と再生を巡る EMBO workshop にヨーロッパとアメリカ以外からただ一人講演するべく招待を受けていることが特記される。

3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

本研究は、筋ジストロフィーに対する治療法を確立することを究極の目的としている。頻度が最も多く、最重症の病型である Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では、療養等の進歩により、10 年近く寿命が延長しているものの、本質的な治療法はない。本研究の成果を直ちに DMD に対する治療法に応用できる訳ではないが、細胞移植治療法の移植源として最も有力な筋衛星細胞ないし、骨髄に骨格筋に分化し得る幹細胞を見出したことは、治療の実現を待ちわびている筋ジストロフィー患者・家族にとって朗報であり、福音である。本研究費による研究の成果は、筋ジストロフィー協会の会報、一般のメディアを通じて報道されたのみならず、筋ジストロフィー協会の全国大会で発表したほか、筋ジス病棟のある国内の代表的な病院、西多賀病院 (02 年 10 月)、道川病院 (03 年 1 月)、八雲病院 (04 年 11 月) などにおいて、講演会を開催して、成果の伝達に努めている。

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

本研究は、筋ジストロフィーに対する治療を開発するための研究と位置付けることができる。特に、将来、細胞移植治療を行う上で、重要な細胞の供給源を明らかにしたところにその意義がある。筋衛星細胞のみを単離することは、これまで世界のどの研究グループもできなかった仕事であり、実際に、世界中の多くの研究者から抗体供与の請求を受けている。今後、この細胞が実際の細胞移植に用いることができるのか検討を進める必要がある。ただ、平成 12～14 年度に研究費を受けてから、研究成果の主要部分が論文となり、一般に公開されるまで、研究期間終了後更に 1～2 年を要している。研究費の継続性と共に、研究期間終了後の育成活動が極めて重要と考える所以である。

研究者氏名：木戸博

研究課題名：インフルエンザ脳炎・脳症発症機序の解析と治療法の開発

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

我が国で多発すると言われている「インフルエンザ脳炎・脳症」はその原因と治療法が確立されておらず、毎年 100 名に近い乳幼児がこの疾患で死亡している現状にある。研究班では、患者の同意の基に得られた臨床検体の解析から特に重症に推移して死に至るケースではほぼ全例で、中枢神経症状の激しい時点で血液中のアシルカルニチンの増加が認められる事、遺伝子解析から carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) の遺伝子多型の中で、日本人種でしか報告のない遺伝子多型が原因であることを示唆するデータを得た。

アミノ酸変異を伴うこの CPT II は、酵素活性の低下以外に特に蛋白質が熱に不安定になっている事が突きとめられた。これらのデータから、本疾患はミトコンドリアでの脂肪酸代謝に関する酵素の遺伝子多型の中で、ボーダーラインの酵素活性障害を示す遺伝子多型を背景とする患者が、インフルエンザ感染と高熱で誘発される急激な酵素活性低下による全身のエネルギー危機が原因となっている事を明らかにした。このようなエネルギー危機—Voltage dependent Anion Channel の高発現—Mini-plasmin の脳血管内皮細胞蓄積—脳浮腫の仮説が提唱された。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

「インフルエンザ脳炎・脳症」の発症機序はこれまで不明で、従来「サイトカインストーム」仮説が提唱されていたが IL-6、TNF-alpha、IL-10 が数倍上昇するケースはインフルエンザ脳炎・脳症に特徴的な所見ではなく、病状の一断面ではあるが発症原因とは考えにくい現状にあった。本研究では日本人種に特異的な遺伝子多型を背景として、重症に推移する患者群ではほぼ全例で血液中のアシルカルニチンの増加を伴うミトコンドリアのエネルギー危機状態が発病原因である事を見いだしてその発症機序を明らかにしており、医学における貢献度において極めて高い評価と言える。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

本研究の成果は、インフルエンザ脳炎・脳症を発症する危険性の高い乳幼児をあらかじめ診断して、ワクチンを投与したり発症と共にミトコンドリアでのエネルギー危機を回避する治療が重症化を防止する事を示しており、「インフルエンザ脳炎・脳症」が予防できる事を示唆している事、治療する事を示唆している事から、社会的に与える影響は大きくその評価は高いと考える。

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

本研究をきっかけとして、わが国の「インフルエンザ脳炎・脳症」に対する小児科医療を見直そうという視点が広がりつつあり、今後臨床の現場での評価が待たれる現状にある。それまで有効な予防法、治療法のないといわれていた「インフルエンザ脳炎・脳症」が、具体的な Evidence を基盤に予防と治療法を考えることに大いに貢献したと考える。

研究者氏名：和田圭司

研究課題名：神経変性疾患におけるユビキチンシステムの分子病態解明と治療法開発への応用

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

有効な治療法の乏しい難治性の神経変性疾患に対して、ユビキチンシステムの制御というこれまでとは全く異なった新しい視点から神経変性の予防・治療法を開発することをめざした。3年間の研究期間中に特筆すべきものとして1) 新たなパーキンソン病モデルマウス (I93M UCH-L1 発現マウス) を開発、2) 神経変性に伴う酸化修飾 UCH-L1 の増加を発見、3) UCH-L1 のユビキチン安定化作用の発見と多機能分子として位置づけ、の成果をあげた。新たなパーキンソン病モデルマウスを開発した意義は発症機序解明・治療法開発の点から極めて大きく、当初計画を上回る成果であった。既存のモデルに比べても優れた点を多々有しており、特許出願を行った。また、UCH-L1 の *in vivo* における生理機能を同定し、かつ UCH-L1 自身が酸化修飾を受け、その酵素活性と発症との間に密接な相関があることを確認できたことはユビキチンシステムの動態把握による発症前診断の可能性やユビキチンシステムの補正による神経変性疾患治療法の実用化を促すと期待される。

2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

- 1) これまで遺伝子改変動物で加齢依存的に、かつ黒質ニューロン選択的に変性を示し臨床症状も伴うパーキンソン病モデルは存在しなかった。本研究で作成された I93MUCH-L1 発現マウスは前記条件を満たす世界初のモデルである。
- 2) 神経変性疾患の成立において酸化による細胞障害性は重大な危険因子であり、そのモニタリングは発症前診断や予防法の開発に、その克服は変性した細胞の治療に貢献する。本研究の成果は新たな酸化感受性分子として UCH-L1 を発見・確立した。
- 3) 酵素としてこれまで認知されていた UCH-L1 が実はユビキチン結合蛋白質として機能するなど UCH-L1 の多機能性に関する報告を世界に先駆けて行った。

以上の3点は医学研究としてトップ5%以内に位置づけられる成果であったと自己評価する。本研究の推進により主任研究者は総説や講演の依頼が増加し、UCH-L1 研究の世界的ラボの一つに位置づけられるに至った。

3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

パーキンソン病など神経変性疾患の克服は高齢化社会を迎えた我が国にあつては医療費の軽減などにも寄与する社会的事業である。本研究により従前よりも優れたパーキンソン病モデル動物が開発された意義は大きく、パーキンソン病克服に向けた医療の進展に貢献する。また、神経細胞の変性における UCH-L1 の病態生理的役割の重大性を解明できたことは神経変性疾患の先端的診断・予防法や根本的治療法の開発に貢献する。

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

前々項、前項にも記したように従来よりも優れたパーキンソン病モデル動物が開発されたことで、ヒトへの実用化を目指した治療法の実践・改良が動物でより確度高く行いうるようになった。また当該モデルを用いて発症前の遺伝子・蛋白質レベルの変動を検出することは可能になった。これは予防・診断法の開発に貢献する。また、UCH-L1 を利用した神経変性モニタリングや治療法の開発がパーキンソン病だけでなく広く神経変性疾患において展望できるようになった。現時点での医療上の直接的貢献は少ないが、神経変性疾患の克服という長期的展望に立った場合将来的に必ず医療に還元できる成果であったと考える。

研究者氏名：貫名信行
研究課題名：CAG リピート病に対する治療法の開発に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>1) ポリグルタミンによる凝集体形成過程の解明とその抑制、2) ポリグルタミンによる細胞死、あるいは細胞機能障害機構の解明とその抑制、3) 動物モデルを用いた神経細胞死、神経細胞機能障害の抑制の試みを中心的な課題として研究を行ったが、「分子安定化治療法の開発」「SBMA 治療法の開発」などにおいて、十分な成果をあげたと考える。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</p> <p>治療に関連した研究成果は Nat Med 2 報, Neuron 1 報となっており、国際的にも評価されている。その他の成果についても本研究領域の高水準のものが発表される J Biol Chem, Hum Mol Genet, J Neurosci などに発表されている。以上のことから満足できるものであったと考える。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</p> <p>今回動物レベルであるが直接治療、発症予防につながる結果がでたことから、今後ヒトでの治験を通して安全性と効果が確認されれば、これらの難病治療、発症予防が可能となり、厚生行政的にも評価できると思われる。</p>
<p>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</p> <p>ポリグルタミン病における治療法の開発を目指し、可能性のある物質として、分子安定化療法としてトレハロース、球脊髄性筋萎縮症特異療法としてリュウプロレリンの可能性を示すという貢献ができた。その他にもポリグルタミン病の病態に関して様々な研究上の貢献ができた（文献参考）。</p>

研究者氏名：若松延昭
研究課題名：SIP1 欠損症：神経堤障害とてんかんを呈する知的障害患者の病態解明と治療法の開発
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>知的障害は全人口の数%を占め、その病因遺伝子は 1000 個以上と言われているが、そのほとんどは未同定である。我々はその中で特に重度の知的障害を呈する症例に注目し、病因遺伝子の同定を行った。同定した遺伝子は <i>ZFHX1B</i> であり、スマッド結合蛋白質 1 をコードしている。3 年間の研究で、本邦より 34 例の遺伝子異常を同定し、内 27 例は誌上にて発表した。本症例は、突然変異(片側の染色体の <i>ZFHX1B</i> の異常あるいは欠損)で発症し、症例には重度知的障害と特異顔貌、小頭症、てんかん、先天性心疾患、脳梁欠損、ヒルシュスプルング病(HSCR)など多様な症状が見られた。マウス <i>Zfhx1b</i> をノックアウトして作成したモデルマウスは、ホモの欠損で胎生 9.5~10.5 日(E9.5~10.5)で致死となった。ヘテロ欠失マウスでは一部のマウスでヒトと同じく脳梁欠損と HSCR と類似の腸管所見が出現した。ヘテロマウスの E15.5 の終脳を用いた初代脳神経培養では、神経細胞の著しい軸索の伸長障害を認めた。現在も <i>ZFHX1B</i> に対する siRNA を用いて本症の病態解明を続けている。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)</p> <p>同定した <i>ZFHX1B</i> は、ヒルシュスプルング病と重度知的障害の病因遺伝子である。特に前者は小児外科の主要疾患であり、インパクトがあった。胎生期の <i>ZFHX1B</i> が半減すると重度の知的障害が出現するので、<i>ZFHX1B</i> は正常の脳形成に必須であることを示した。従って、本症の病態解明は脳の再生医学を含めて重要な研究課題である。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)</p> <p>本症は病因遺伝子の同定により、多くの臨床研究者の注目を得、最近、Mowat-Wilson 症候群として疾患概念が確立した。今まで同定が困難とされていた、優性遺伝形式の重度知的障害症例の病因解明が本邦でも可能であることを示し、これらの疾患への関心を高めた。</p>
<p>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</p> <p>今まで重度の知的障害は診断が確定されないまま加療が行われてきたが、本症の疾患概念と診断法が確立した現在、本症への関心も高まり、多くの小児科医あるいは小児外科医から遺伝子検査の依頼がある。その結果、早期診断が可能となり、現在はまだ対処療法しかないが、治療方針の確立に貢献した。</p>

研究者氏名：水野美邦

研究課題名：パーキンソン蛋白の機能解析と黒質変性及びその防御

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

常染色体性劣性遺伝の家族性パーキンソン病の原因遺伝子であるパーキンの変異分析とパーキン蛋白の機能解析を研究し、本症における黒質神経細胞の変性機構を分子レベルで研究した。最初に同定されたパーキン結合蛋白 CDCrel-1, α -synuclein-22, Pael 受容体のうち、後2者はユビキチン化され、患者前頭葉での蓄積が証明された。更に Yeast two hybrid 法で 13 種のパーキン結合分子を単離し、PDCD-2, LM04 につきパーキン蛋白によるユビキチン化を証明した。更にパーキンの N 末端にあるユビキチン様ドメインが 26S プロテアソームのユビキチンリセプターに結合し、この相互作用の破綻で AR-JP が発症することを示唆した。またパーキンのユビキチンリガーゼ活性を正負に調節する分子 (14-3-3 及び α シヌクレイン) の同定に成功した。

ラット脳でパーキン mRNA は胎生 19 日から発現が見られ、広く脳に発現していた。パーキン蛋白の細胞内分布は、ゴルジ装置、細胞質、シナプス小胞に存在する。パーキン蛋白の機能解析の方法としてパーキン蛋白ノックダウン細胞を樹立し、これがアポトーシスで死亡することを示した。またこの細胞で α -シヌクレインの抗アポトーシス作用を証明した。更に、パーキン遺伝子のノックアウトマウスを作製したが、現在の所臨床症候や病理学的異常は観察されていない。また変異パーキン (T415N) 遺伝子とを用いて、Cre-loxP 制御によるパーキントランスジェニックマウスの作製に成功した。現在のところ行動に目立った変化は認められない。

ついでマンガン毒性とパーキンの関連を解析した。マンガン暴露によりドパミン神経細胞において小胞体シャペロンの発現増加とともにゴルジ体に一致したパーキン蛋白の著明な誘導と集積が認められたが、非ドパミン神経細胞ではみられなかった。マンガンによるドパミン神経細胞死は野生型パーキン遺伝子導入により有意に抑制された。ドパミン神経細胞へのマンガン暴露あるいはアンチセンスパーキンの遺伝子導入により、ドパミン・DOPA クロムおよびキノプロテインは有意に増加し、アポトーシスが惹起された。パーキン蛋白はキノン体によるドパミン神経毒性に対し保護的に作用している可能性が考えられる。

孤発型パーキンソン病の発症機序に関連し、サイトカインや神経栄養因子の変化を、グリアとニューロンの細胞レベルで検索した。孤発型パーキンソン病の初期の剖検脳において神経変性による神経脱落に相関したミクログリアの活性化を黒質線条体部位に特異的に見出した。更にパーキン蛋白、 α -シヌクレインの高感度 Eliser assay 法を確立した。

ユビキチンプロテアソーム系に関する基礎研究としては、品質管理ユビキチンリガーゼ CHIP の機能解析：CHIP のノックアウトマウスを作製し、CHIP 欠損マウスが失調性歩行異常の症状を呈することを解明した。オートファジー (自食作用) の遺伝学的機能解析：オートファゴソーム (自食胞) 形成の条件的ノックアウトマウスを作製し、オートファジーを欠失させるとユビキチン陽性の封入体が蓄積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)

本研究において ARJP の原因遺伝子である E3 としてのパーキン結合蛋白を同定し、細胞死の機序をパーキンノックダウン細胞で明らかにできたことは、大きな成果であるが、一方パーキントランスジェニックマウスの作成とノックダウンマウスの作成とその解析を目標としていたが、解析までには至らなかったこ

とは残念であった。これは現在解析可能となり、解析を進めているが、ノックダウンでは、症状も発現せず、黒質の変性も起きていない。この点は、パーキン蛋白とヒト黒質の関係を考える上で大変示唆に富む所見であり、次の段階での重要な研究テーマとなっている。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

パーキンソン病は頻度の高い疾患であり、家族性パーキンソン病は国際的にも極めて関心の高い領域である。この領域で、本邦の研究者により遺伝子の発見から、原因蛋白の機能解析、黒質変性機序まで一連の研究を行えたことは、行政的にみてもインパクトの高い研究であったと考えている。

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

神経変性にユビキチンプロテアソームの異常が関与することを示した点が、科学的貢献の最も大きなもの1つで、関連領域にも大きなインパクトを与えている。またパーキンソン病の細胞保護的治療法の1つとして、ユビキチンプロテアソーム系に作用する創薬的研究の重要性が指摘出来た点でも、医療面への貢献があったと考えている。

研究者氏名：西野一三
研究課題名：ライソゾーム性筋疾患の病態究明と治療法開発に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>Danon 病がライソゾーム膜蛋白質 LAMP-2 の欠損によることを明らかにし、さらに、従来 Danon 病として報告されてきた疾患の中に、似て非なる疾患が存在することを明らかにした。これらの成果により、Danon 病のみならず、ライソゾーム性筋疾患全般に関する疾患概念が確立された。本邦から世界に先駆けて報告された、ライソゾーム性筋疾患の一つ、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) がシアル酸生合成経路の律速酵素 UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc kinase をコードする GNE 遺伝子の機能喪失型変異によることを明らかにし、患者細胞においては、シアリル化が低下していること、この低シアリル化は GNE 代謝産物あるいはシアル酸の投与により回復出来ることを明らかにし、治療法開発の可能性を示した。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</p> <p>ライソゾーム性筋疾患の研究は立ち遅れており、「ライソゾーム性筋疾患」という言葉に対する定義すら定まっていなかった。疾患概念を確立し、治療法開発への手掛かりを得たことは大きな意義があると考ええる。また、本邦の国際的リーダーシップを確固たるものとした。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</p> <p>ライソゾーム性筋疾患は多くが、本邦から世界に先駆けて報告されたものである。多くの患者が存在する本邦において治療法開発への手掛かりが得られたことは、患者にとって福音となる。</p>
<p>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</p> <p>DMRV において、in vitro で、治療法開発の可能性を示したことで大きな貢献をしたと考える。今後更に、モデル動物を作製し、治療実験を行っていくことで、今まで全く治療法の無かった難治性筋疾患の 1 つが治療可能となると考えている。</p>

研究者氏名：堂浦克美
研究課題名：即戦力的クロイツフェルト・ヤコブ病治療法の確立に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>ヤコブ病の発症予防と発症患者の生命予後改善をめざし、(1) 臨床薬や化合物の中で抗プリオン活性を持つものを探索し、臨床に即に応用できるもの(キナクリン、キニーネ、ペントサンポリサルフェート)の他に、130 種を超える新規な有効化合物・薬物を発見した。(2) 抗プリオン薬物(キナクリン、キニーネ、ペントサンポリサルフェート)による臨床研究を行い、有効な治療法であることを検証した。特にペントサンポリサルフェート脳室内投与療法はかなり期待できる治療法であることを発見した。(3) より強力で脳移行の良い医薬分子を得るため、in silico スクリーニング法とハイスルーブット・スクリーニング法を開発した。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</p> <p>プリオン産生の分子メカニズム解明は当該分野でもっともホットな研究トピックであるが、本研究で得られた以下のような成果は、この分子メカニズム解明に直接結びつくものであり、研究成果の学術的意義は高く評価できる。</p> <p>①有効化合物の構造活性相関から、リガンド側の共通した構造を抽出し得た。その結果、銅イオンの関与を示唆した。</p> <p>②抗プリオン化合物と正常型プリオン蛋白との関係を反応力学的に解明し、より強力な抗プリオン化合物はプリオン蛋白との親和性が極めて高いことを明らかにした。</p> <p>③計算科学的にプリオン蛋白の高次構造と抗プリオン化合物の共通構造を分析し、プリオン産生に重要な機能を果たすプリオン蛋白上のポケット構造を発見した。</p> <p>④驚異的効果を持つ硫酸多糖のプリオン蛋白作用部位に関して相互の分子構造を明らかにした。</p> <p>⑤当該分野の研究の方向性を大きく変える可能性のある学術的成果として、抗ウイルス製剤による CJD 治療効果を発見した。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</p> <p>硬膜移植による医原性ヤコブ病は日本で最も多発しており、かつ BSE による変異型ヤコブ病の発生が危惧されている現状において、本研究の成果はヤコブ病患者の生命予後や QOL の改善だけでなく、硬膜移植歴やプリオン蛋白遺伝子変異を持つハイリスク患者の予防にも容易に応用できる実際的なものであり、国民の医療の向上に直結しており、研究成果の行政的意義は極めて高い。</p>
<p>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</p> <p>本研究は「抗プリオン作用を持つ化合物・薬物の探索」「抗プリオン薬物による臨床研究の実施」「最新技術を駆使した次世代型治療薬候補の開発」を研究の柱とした極めて実用的な研究であったため、研究成果は発症予防や患者の治療・予後改善と言った医療の向上に直結していた。本研究は日本だけでなく世界のヤコブ病の医療にも大きく貢献した。特に、ペントサンポリサルフェート脳室内投与療法は、日本発の研究成果として最初に英国の若い変異型ヤコブ病患者に応用したものであり、英国では患者・患者家族および新進の研究者からきわめて高い評価を得た。本治療法は、Nature (426:487, 2003) や Lancet, BMJ などの学術誌でも取り上げられ、BBC, Guardian, New York Times などのマスコミでもたびたび報道され、現在も世界で最も注目されている治療法である。</p>

研究者氏名：納光弘
研究課題名：成人T細胞白血病ウイルス関連ミエロパチーの病態の解明及び治療法の開発に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>新しい HTLV-I 特異的プロテアーゼ阻害剤開発を行い、ペントペプチドないしテトラペプチド型のプロテアーゼ阻害剤である KNI-10247、KNI-10252 を開発した。開発後の新薬効果判定のためのウイルス阻害活性測定系を確立した。HTLV-I 感染モデル動物で HAM 発症系 WKAH ラットモデルを開発し治療実験系も目標達成に近づいた。発症予防、発症予測、治療開始時期選定のための HAM 病態解明、HAM 発症関連ウイルス要因、宿主要因研究も 7～8 割方達成された。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</p> <p>HAM の病態解明のために発病へのウイルス側要因、宿主側要因を検討し、多数の発症促進因子および発症抑制因子を明らかにした。これらをもとに HAM 発症を 80%の精度で予測することができるようになったことは大きな成果である。また、HTLV-I 特異的プロテアーゼ阻害剤の開発を行い、強い活性を持つペントないしはテトラペプチド型阻害剤 KNI-10247、KNI-10252 を得た。今後天然型構造との相関からより強い酵素阻害活性を有し、より望ましい物性を持つプロテアーゼ阻害剤が創製できるめどが付き、目標の 6 割は達成できた。今後天然型プロテアーゼ阻害剤の構造解析が必要である。これらの研究成果は Science 等の科学雑誌に掲載され、国内外から大きな反響があった。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</p> <p>HAM 発症のウイルス要因、宿主要因の研究により、80%の確率で HTLV-I 感染者からの HAM 発症を予測できるようになった。HTLV-I 感染者より HAM 発症の高リスク群を同定し予防措置を行えば、新たな HAM 患者の発症予防および長期の医療費軽減に有用である。</p> <p>また根治治療法のない HAM に対する、ウイルスを減少ないしは除去するための新規抗ウイルス剤の開発は、患者への研究の還元および医療費軽減にも資するものと考えられる。</p>
<p>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</p> <p>HAM は慢性難治性ウイルス疾患であり、これらの研究は、他の慢性難治性のウイルス感染疾患および神経疾患研究のモデルとなる形で発展している。また、HTLV-I は世界中に広がっており、新規抗ウイルス剤の開発により世界の HTLV-I 感染者の治療に貢献できる。</p>

研究者氏名：柳澤勝彦
研究課題名：アルツハイマー病発症の分子機構に関する研究
継続年数：6 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>アルツハイマー病 (AD) 発症分子機構を、その病的過程の物質的基盤であるアミロイドβ蛋白 (Aβ) の産生、重合、そして生物作用の3本の柱を軸として研究を進めた。その結果、特筆すべき成果としてAβの重合には神経細胞膜構成脂質が重要な役割を果たすことをはじめて明らかにすることができた。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)</p> <p>中枢神経系の脂質化学はその技術的困難さからこれまで十分な研究がなされていなかったなかで、本研究班においては積極的に神経細胞を対象に、AD発症危険因子であるアポリポ蛋白Eの生物作用にも踏み込んで研究を進め、Aβ重合の基盤にこれらの神経細胞構成脂質が関わることを系統的に明らかにした。このことは、AD研究のなかで十分に評価に値すると考えられる。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)</p> <p>本研究班により、AD発症に生体内の脂質代謝 (とりわけコレステロール代謝) が関わることを示したことは、今後のAD発症予防への取り組みに一つの示唆を与えたといえる。AD患者数は増加の一途を辿っており、発症予防ならびに進行抑止の医学的方策の構築へと繋がり得る本研究成果は行政的観点からも評価に値すると考えられる。</p>
<p>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</p> <p>主任研究者は、本研究班の活動終了後、本研究により得られた成果をもとにさらに研究を発展させ、Aβ重合開始時に「種分子」として働いている特異なAβ分子を特定し、またそれに対する抗体作製にも成功した。現在、本抗体のAD治療薬への展開を動物モデルを対象に検討中であり、ADをめぐる医学・医療の両面で今後大きな貢献が期待される。</p>

研究者氏名：松田博史

研究課題名：機能的MRI、脳磁図、およびPET/SPECTを用いた精神疾患の病態解明とそれに基づく治療法の開発、精神疾患に対する多重画像モダリティによる認知機能障害の解明とそれに基づく治療法の開発

継続年数：4年

1. 研究成果の概要

統合失調症および感情障害を対象疾患として、PET, SPECT, fMRI, MEG, NIRSの多重画像モダリティを用いて神経画像および神経生理学的検索法によりこれら内因性精神疾患の認知障害を検出した。さらに治療法として、特に反復性経頭蓋磁気刺激療法に関連した基礎的および臨床的検討をおこなった。これらの画像所見は、至適な経頭蓋磁気刺激療法の確立および新たな治療法の開発に貢献しうる。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

脳機能解析の進歩は、特に形態学的手法では異常を検出することが極めて困難な内因性精神疾患において病態解明に必須の検査法となりつつある。これらの脳機能解析法はそれぞれ、長所、短所を有するため、一つの検査法のみではなく、お互いの欠点を補うように組み合わせる解析することが望ましい。本研究では、最新のPET/SPECT, fMRI およびMEG装置を、相補的に駆使することにより、精神疾患がどのような認知障害として捉えられ、脳のどの部位の障害か、どの領域間の機能統合（連結）の異常かを検索することにより、統合失調や感情障害を中心とする内因性精神疾患の認知機能障害の客観的定量化を行うことができた。さらに、その解明結果を参照して経頭蓋磁気刺激による適切な治療法の基礎を確立した。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

青壮年期に発症し、難治化、遷延化することの多い内因性精神疾患を早期に定量的に診断し、さらに脳の障害部位に選択的かつ効果的な治療法として、経頭蓋磁気刺激療法を検討した。本研究は、このような患者の予後の改善、社会復帰の促進につながると期待される。

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

本研究では、外来でも安全に可能な経頭蓋磁気刺激療法の機序を解明することができた。また、実際の症例において、本治療法を実践し、脳代謝および神経伝達機能が改善することを証明した。本治療法が今後、特に難治性うつ病に対する治療法として用いられていく可能性を示した。

研究者氏名：
研究課題名：
継続年数：6 年
1. 研究成果の概要 睡眠覚醒調節のメカニズムを睡眠誘起物質プロスタグランジン D2 とプロスタグランジン D 合成酵素、プロスタグランジン D 受容体の関与を中心に分子生物学的、及び遺伝子工学的な研究を行ない、これらの臨床応用について考察した。
2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価） これらの研究成果は、国内外の学会で発表され、特にドレズデンにおいて行なわれた第 3 回世界睡眠学会連合総会では、最優秀科学者賞を受賞するなど、極めて高い評価を受けている。
3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合） 上記のように、医学的観点からは極めて高く評価されるので、行政的にも同じように高く評価できると思います。
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 睡眠に関する病気は現在 88 種類、そのうち原因の分かっているものは殆んどありません。従って、我々の研究は医学、医療に非常に貢献するものです。

研究者氏名：鈴木義之
研究課題名：神経遺伝病の新しい治療法の開発に関する研究、神経遺伝病に対するケミカルシャペロン療法の開発
継続年数：6 年 （継続中、平成 16 年度まで）
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>主にβ-ガラクトシダーゼ欠損症（G_{M1}-ガングリオシドーシス、モルキオB病）を標的として、脳病変に対する治療薬の開発研究をおこなった。新しい有機合成化合物NOEV（N-octyl-4-epi-α-valienamine）がG_{M1}-ガングリオシドーシスモデルマウスの経口治療薬として有効であることを確認した。短期間（1－3週間）の水溶液経口投与により、脳組織の酵素（β-ガラクトシダーゼ）活性が上昇し、基質（G_{M1}、G_{A1}）蓄積が著しく減少した。使用したモデル動物は発症前の幼若個体であったが、現在、発症直前から長期投与を開始しており、症状発現が予防できることを確認中である。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</p> <p>新しい概念による脳の遺伝病の治療法の開発という意味で、高く評価されてよいと考える。ただし、まだヒト患者の治療までに至っておらず、研究の継続が必要である。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</p> <p>現在まったく治療法のない、中枢神経系を直接のターゲットとした研究であり、これが成功すれば、巨額の治療法である酵素補充療法に代わる経済効果があり、また障害児・者の介護福祉にかかる費用負担を著しく減らすことができるはずである。</p>
<p>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</p> <p>まだ達成されていないが、まったく新しい治療的アプローチであり、単にひとつの病気だけでなく、遺伝病一般に応用可能である。</p>

研究者氏名：杉本壽

研究課題名：中枢神経損傷後の機能回復機構の解明、治療法の開発、中枢神経損傷後の機能回復機構の解明、治療法の開発

継続年数：6 年

1. 研究成果の概要

臨床研究の面では、我々は厚生労働科学研究費補助金(平成9~11年度「中枢神経系外傷に関する研究」)を受けて重症頭部外傷急性期の病態を解析し、主に次の点を明らかにした。

- ① 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃)の治療効果と限界を明らかにした⁽²⁾。
- ② 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃)の適応を明らかにした^{(6), (26)}。
- ③ 重症頭部外傷患者に対する中等度脳低温療法(31℃)の限界を明らかにした⁽⁴³⁾。
- ④ 軽度脳低温療法(34℃)施行時の易感染性の機序を白血球機能の面から明らかにした^{(17), (44)}。
- ⑤ 軽度脳低温療法(34℃)施行時に白血球数が減少した症例に対する G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) を用いた治療法を確立した⁽⁸⁾。
- ⑥ 34℃までの低体温であれば臨床上心機能には悪影響を与えないことを明らかにした^{(1), (7), (36)}。
- ⑦ 受傷48時間以内の髄液中 S-100B 蛋白と各種サイトカイン濃度との関係を明らかにした⁽⁵⁰⁾。

さらに、厚生労働科学研究費補助金(平成12~14年度「中枢神経損傷後の機能回復機構の解明、治療法の開発」)を受けて重症頭部外傷慢性期の病態を解析し、主に次の点を明らかにした。

- ⑧ 重症頭部外傷患者の中には、脳機能が回復したにもかかわらず年余にわたり緩徐に脳萎縮が進行する特異な症例(delayed neuronal loss と命名)が少なからず存在することを世界で最初に報告した⁽²⁷⁾。
- ⑨ 急性期において脳血流量の回復 and/or 他動的手関節屈伸に伴う光トポグラフィーの反応が見られるものは、意識が回復する可能性が極めて高いことを明らかにした。(英文雑誌に投稿中)
- ⑩ 重症頭部外傷受傷1ヶ月後に植物状態を呈していても、3人のうち2人が1年以内に意識を回復することを明らかにした。(研究継続中)
- ⑪ 受傷後1年以上経過した後も緩徐ではあるが年単位で中枢神経機能が回復し続けることを明らかにした。(研究継続中)
- ⑫ 筋の廃用性萎縮による下肢の運動機能障害が著しく、車椅子生活を余儀なくされる患者が多いことを明らかにした。(研究継続中)
- ⑬ 意識回復症例でも高次脳機能障害(特に記憶力障害)が高率に生じる(受傷1ヶ月の時点で84%)ことを明らかにした。(研究継続中)

一方、基礎研究の面では6年間の研究期間を通して「動物ならびに培養細胞を用いた脳損傷モデルにおける神経損傷と修復機序の解明」を試み、主に次の点を明らかにした。

- ⑭ 脳梗塞下では、小胞体ストレス蛋白 ORP150 が BDNF の分泌を促進することにより神経保護作用を持つことを証明した^{(12), (19)}。
- ⑮ 低酸素や NO により誘導される神経細胞死を Akt が抑制することを見出した⁽³⁰⁾。
- ⑯ 軽度低体温(34℃)では、GRP78 や Calmodulin の局在が維持されることによって細胞の変性脱落が抑制され、脳神経保護作用の一端を担っていることを明らかにした⁽²⁸⁾。
- ⑰ ニューロトロフィン受容体 p75 が、ミエリン中に存在して神経再生阻害作用を持つ myelin-associated glycoprotein (MAG) の受容体であることを P75 ノックアウトマウスを用いて見出し、MAG による Rho の活性化により神経突起の伸展を抑制していることを示した。さらにこのシグナルを阻害するペプチドの開発

に成功した^{(9), (40), (41)}。

- ⑩ 軸索誘導に關与する新規の遺伝子(FIRと命名)を単離することに成功し、FIRが海馬神経細胞の突起伸展を抑制していることを明らかにした⁽⁴²⁾。

ラット頭部外傷モデルにおいて、外傷後の側脳室周囲において97遺伝子の発現上昇と204遺伝子の発現低下を認めた。この中の9遺伝子(calmodulin 2, gelsolin, 等)について、RT-PCRによる遺伝子発現の上昇を側脳室周囲で確認した⁽⁴⁵⁾。

2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

重症頭部外傷急性期の研究に關しては、重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃)の開発・臨床応用に世界に先駆けて成功(J Neurosurg, 1993)して以来、同治療法の効果と限界⁽²⁾及び髄液興奮性アミノ酸やサイトカインに及ぼす影響⁽⁶⁾について報告してきた。2000年1月には2年間にわたる多施設間での前向き無作為臨床研究を終了し、中等度脳低温療法は頭蓋内圧が上昇しない症例に対しては行うべきでないことを明確にした⁽²⁶⁾。さらに、34℃の軽度脳低温療法で治療効果が認められない重症頭部外傷患者に対しては、31℃の中等度脳低温療法も無効であることを報告した⁽⁴³⁾。1990年代に世界各国で重症頭部外傷に対して脳低温療法が試みられ、本邦でも重症脳損傷に対する治療の『最後の切り札』として現在も盛んに施行されている。しかし、脳低温療法によって劇的に神経症状が改善した症例がクローズアップされるあまり、救命できなかった症例(こちらの方が圧倒的に多い)や脳低温療法がもたらす合併症についての正確な情報は伝えられず、一般社会に誤解と混乱を生み出した。我々の一連の研究結果はこれらの混乱に終止符を打ち、科学的根拠に基づいて脳低温療法の適応を決定した点で、臨床研究として極めて価値のある研究である。もちろん、これらの一連の研究成果は脳神経外科学分野で世界的に最も権威ある英文雑誌であるJournal of Neurosurgeryに立て続けに掲載(1993, 1998, 1999, 2001, 2003年)され、世界的にも非常に高い評価を得ている。

重症頭部外傷慢性期の研究に關しては、脳機能が回復したにもかかわらず年余にわたり緩徐に脳委縮が進行する特異な症例(delayed neuronal loss)を長期間追跡調査し、こういった症例が少なからず存在することを世界で最初に報告した⁽²⁷⁾。さらに、受傷1ヶ月後に植物状態を呈していた重症頭部外傷患者の長期予後追跡調査を8年前からprospectiveに施行し、①実に57%もの患者(35例中20例)が受傷から1年以内に意識を回復したこと、②そのうち2例が社会復帰したこと、③受傷から3年経過しても発語の認められなかった7例のうち6例が受傷後3年～5年の間に発語が可能になったこと、④慢性期での合併症死が我々の予想よりも遥かに少ないこと、等を明らかにした。これらの結果は、『急性期治療が終了した時点で植物状態を呈していても諦めずに治療を継続すれば中枢神経機能が回復する可能性が十分にあること』、『受傷後1年以上経過しても年単位で緩徐に回復する中枢神経機能が少なからず存在すること』、『現在の医療レベルでの自然回復過程は過去のものとは全く違うこと』を明確に示しており、脳神経外科学や神経内科学などの関係分野に強烈なセンセーションを巻き起こした。これら慢性期に關する臨床研究は現在も継続中であり、新しい知見が次々と得られている。また長期植物状態からの回復予知に關しては、キセンCTを用いて重症頭部外傷患者の脳血流量の経日的変化(受傷後1, 2, 3, 4, 6週)を測定し、受傷後2～3週後に脳血流量が増加する症例は機能予後が良いことを世界で始めて明らかにした(英文雑誌投稿中)。このことは、長期的な回復・非回復を分ける現症が急性期に既に生じていることを意味し、意識回復を促進する治療法の開発に直結する極めて画期的な発見である。以上のように、この領域の研究では国内外の他研究機関の追随を許していない。

基礎研究に關しても、非常に独創的かつ重要な研究成果をあげた。今までの研究では、神経修復・再生に關する研究は『神経再生を促進する』という観点に重点が置かれてきたが、我々は発想の転換を行って『神経再生阻害因子を抑制することによって中枢神経再生を試みる』という逆の観点から研究を行った。ニューロトロフィン受容体p75が、ミエリン中に存在して神経再生阻害作用を持つmyelin-associated glycoprotein (MAG)の受容体であるこ

とを P75 ノックアウトマウスを用いて我々は見出し、MAG による Rho の活性化により神経突起の伸展を抑制していることを示した⁽⁹⁾。さらにこのシグナルを阻害するペプチドの開発にも成功し、特許を取得した。また、軸索誘導に関与する新規の遺伝子(FIRと命名)を単離することに成功し、FIR が海馬神経細胞の突起伸展を抑制していることを明らかにした⁽⁴²⁾。ニューロトロフィン受容体 p75 に関する一連の研究は、中枢神経再生を今までとは違った観点から試みており、新たな治療法の開発につながる極めて重要な研究である。

3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

重症頭部外傷急性期の研究に関しては、重症頭部外傷患者総てに対して無目的に軽度脳低温療法を併用するのは間違いで、①軽度脳低温療法の効果のうち、臨床例で客観的に誰もが認めているのは『頭蓋内圧が降下する』ことだけである、②従来の治療法で頭蓋内圧を 25mmHg 未満に制御することができない症例に対しては積極的に軽度脳低温療法を併用するべきである、③従来の治療法で頭蓋内圧を 25mmHg 未満に制御することができる症例に対しては軽度脳低温療法を併用するべきでない、という主張を繰り返してきた。中間報告を発表することに各新聞(産経新聞、読売新聞、朝日新聞、毎日新聞、日経新聞)にも取り上げられ、『脳低温療法は魔法の治療法ではなく、良い点もあれば悪い点もある』ことを一般の人々に啓蒙することができたと考えている。平成 15 年度、16 年度の関連学会(日本救急医学会、日本脳神経外科学会、日本神経外傷学会、日本脳死脳蘇生学会、等)での脳低温療法に関する発表を見る限り、重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃)の使用に関しては、我々の考え方が十分に浸透したといえる。

重症頭部外傷慢性期の研究に関しては、『受傷1ヶ月後に植物状態を呈していた重症頭部外傷患者 35 例のうち 20 例(57%)もの患者が受傷から1年以内に意識を回復し、そのうちの 2 例が社会復帰した』こと、『受傷後3年以上が経過してから6人の患者が突然意味のある言葉を話すことができるようになった』こと、等を明らかにした。これらの結果は、『急性期治療が終了した時点で植物状態を呈していても、諦めずに治療を継続すれば中枢神経機能が回復する可能性が十分にある』ことを明確に示しており、患者家族及び医療従事者に大いなる希望をもたらした。今までは『植物状態患者は意識を回復する可能性が極めて低い』という間違った認識に基づいて、医療従事者は暗中模索で治療を行い、患者家族は何の目標もなく介護を行ってきた。しかし、我々の長期追跡調査によって中枢神経の長期的な可塑性が明らかになり、介護の具体的な目標を示すことが可能となった。さらに、現在継続中の研究によって意識回復・非回復を決定している因子を明らかにすることができれば、意識回復を促進する治療法を開発することが可能になる。例えば、我々は急性期における脳血流量の推移によって機能予後を予測できることを明らかにしたが、脳血流量の減少が予後不良の原因となっているのならば、断続的な外部刺激や薬剤によって脳血流量を増加させることによって予後を改善することも可能になると考えられる。損傷した中枢神経機能の回復を促進する治療法を開発することができれば、医療従事者や患者家族にとってこの上ない福音となるだけでなく、医療経済・社会経済に及ぼす効果は計り知れない。この問題がいかに重要かつ深刻であるかは、我々の研究の一部が報道された翌日から連日、全国の患者家族や関係者から研究結果に対する問い合わせや個別の相談が殺到していることに、端的に示されている。

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

重症頭部外傷急性期の治療に関しては、今回の一連の研究により、適応のない重症頭部外傷患者に対して目的もなく脳低温療法を施行することは『百害あって一利なし』であることを、我々は科学的根拠を示して明らかにした。脳低温療法は多大なマンパワーと医療資源を要する治療法なので、適応を明らかにすることによって医療資源・人的資源の無駄づかいを軽減し、ひいては医療費の節約に貢献することができたと自負している。

重症頭部外傷慢性期の治療に関しては、重症頭部外傷後に植物状態を呈している患者を prospective に長期間追跡調査することにより、『急性期治療が終了した時点で植物状態を呈していても、諦めずに治療を継続すれば中枢神経機能が回復する可能性が十分にあること』を明らかにした。この研究結果は、何の目標もなく看護を

続けている患者家族や暗中模索で治療している医療従事者に大いなる希望をもたらした。さらに、『今後は意識が回復することを前提として慢性期治療施設でも積極的に治療・看護する必要があること』および『下肢に対するリハビリテーションを受傷早期から積極的に開始する必要があること』の2点を明らかにしたことにより、重症頭部外傷後の慢性期治療に明確な方向性を示した。