

研究者氏名：小島卓也
研究課題名：精神分裂病の病因的異質性に関する研究、精神分裂病の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究
継続年数：6年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>探索眼球運動の研究によって、統合失調症の基本的認知機能障害として、「外界に対する積極的な構えの障害」、「自己の行為の吟味・確認（自己監視機能）の障害」が抽出された。自己監視機能と関連した脳の形態変化として、右前頭眼野、右頭頂眼野、右下前頭回が抽出され、中枢回路網の機能として、これらの課題遂行中のfMRIの結果から統合失調症で両側視床と基底核の低賦活、および前頭前野の低賦活が認められた。また分子遺伝学的には自己監視機能障害と連鎖する部位として22番染色体の特定の領域が抽出され、4カ所の領域で有意な関連が得られている。以上のような基盤を持つ認知機能障害を用いて統合失調症の約75%を統合失調症として、非統合失調症の約80%を非統合失調症として判別する装置を開発した。</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>統合失調症の認知機能障害を「外界に対する積極的な構えの障害」、「自己の行為の吟味・確認（自己監視機能）の障害」として取り出した。とくに自己監視機能の障害が基本的な障害で、人種文化を超え、中核統合失調症に特徴的であり、生理学的、形態学的、分子遺伝学的基盤をもち、客観的診断法として利用できることを明らかにした。独創的で世界的にも類がなく、これを用いた遺伝子解析研究、日常臨床への応用など臨床・研究に利用可能な研究成果である。</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>中核統合失調症（家族性の統合失調症、陰性症状を示す孤発性統合失調症）を客観的に診断でき、臨床や研究に利用できる装置の基盤を完成させた。同時に統合失調症のハイリスク群を抽出でき、発症予防に用いることができる。中核統合失調症、辺縁統合失調症に分けた新しい診断分類を提唱したい。統合失調症の診断装置、医療診断機器として申請、広く臨床に用いられることが期待される。</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>統合失調症診断装置開発の基盤を作った。その後、統合失調症診断装置の試作機作成、普及機作成につながっており、間もなく臨床に用いられるようになると思う。統合失調症の発症予防の具体的方法を提示した。統合失調症の診断分類の変更資料に寄与した。分子遺伝学的研究、各種の生物学的研究に対してendophenotypic marker(中間表現型)として貢献している。</p>

研究者氏名：山村隆

研究課題名：多発性硬化症の発症機構解明と治療法の開発、多発性硬化症の発症機構解明と治療法の開発

継続年数：6 年

### 1. 研究成果の概要

本研究の目的は、1) 自己免疫の関与する神経難病である多発性硬化症 (MS) の患者末梢血リンパ球を用いて MS の免疫異常の本態を細胞免疫学的に明らかにすること、2) MS の免疫異常を矯正するような治療法を開発し、動物実験でその有効性と作用機構を検証することの二点に集約される。1) については、NK 細胞と NKT 細胞の機能に焦点を当て、MS 寛解期の特徴として NK 細胞、NKT 細胞ともに免疫制御性 Th2 サイトカインを過剰に産生し、これが寛解の維持に貢献していることを世界で最初に示した。また 2) については、NKT 細胞を刺激して Th2 サイトカインを産生させる糖脂質 (OCH と命名) を開発し、この糖脂質が MS の動物モデル EAE に対して治療効果を示すことを明らかにした。OCH の論文は Nature に発表し、高い評価を得た。

### 2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

MS の寛解期において NK 細胞と NKT 細胞が病気を抑えるような Th2 サイトカインを産生するという発見は大きなインパクトがあり、一連の研究は J. Clin. Invest. や Brain などの一流雑誌に掲載された。特に Brain の論文は識者のコメントつきで巻頭に掲載されるという特別の扱いを受けた。また、自己免疫疾患治療薬 OCH の発見も、それ以上に大きなインパクトがあり、MS のみならず自己免疫疾患全体に大きな及ぼす研究であると評価された。このことは、Nature に論文が掲載されたことや、国際免疫学会のメジャーシンポジウムで特別講演の機会を与えられたことが証明している。

### 3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

特定疾患の研究で日本から世界的な成果を発信し、それが朝日新聞などの全国紙で紹介されたことは、行政的な貢献を意味するものと考えている。実際、OCH の治療薬としての開発は、平成 15 年度から医薬品機構の研究プロジェクトとして採択され、その際に高い行政的な評価も考慮されたと聞いている。

### 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

MS の寛解を維持するには、NK 細胞の状態を保つことが重要であることがわかった。これまで MS は精神的なストレスの後に再発することが多いことは認識されていたが、ストレスによる NK 細胞機能の低下に基づくものである可能性はじめて示されたことになる。患者の予後を改善させるには、心のケアが重要であることを示した点で医療への貢献が大きい。また OCH の発見に関しては、現在日本発の新しい治療薬としての開発を第一サントリ製薬と共同で行っている。OCH が MS に実際に効くかどうかは治験の結果を待たなければならないが、OCH のような糖脂質による免疫性神経疾患治療法開発という新しい流れを形成できた点で、医学への貢献は大きい。

※以降4つの課題は継続課題（埜中主任研究者、高嶋主任研究者、有馬主任研究者）

研究者氏名：高嶋幸男

研究課題名：部検脳等を用いた精神・神経疾患の発生機序と治療法に関する研究

継続年数：3 年

### 1. 研究成果の概要

リサーチ・リソース・ネットワークを国内に確立した。

剖検及び切除脳組織等のバンクに際し、組織の迅速凍結と凍結保存の方法を決定し、重要な問題であるインフォームド・コンセントを考慮した承諾書等を作成し、施設間ネットワークの確立とデータベースの作成を生検組織等の研究（主任研究者：埜中）と合同して行った。ネットワークシステムの運用規定及びバンク組織の利用規約を作成し、生検筋・末梢神経、切除脳組織、剖検脳組織の蓄積と研究への利用を推進した。剖検・切除脳の凍結組織例数は900例に達した。バンク組織を利用した研究は各施設の他に、大学や研究所との共同研究として、15課題が進行した。研究成果として、本バンクは欧米にない特異的ネットワークであること、地域におけるネットワーク研究の拡大方策のモデル運用事業が進んでいること、各地域の周産期・小児病院との小児脳バンクネットワークが構築されていること、共同研究として剖検脳組織バンクを利用した精神・神経疾患の分子生物学的研究、遺伝性神経疾患の遺伝子産物と分子病理学的研究、痴呆に関する分子生物学的研究、てんかんの外科切除標本の分子病理学的研究、精神疾患のDNAマイクロサテライトマーカーと分裂病の研究を推進した。更に、他の脳科学研究にも資料を提供し、研究を援助した。

### 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

国立病院約20施設に、超低温装置が設置され、脳組織の集積が始まり、脳科学研究の基盤ができた。本リサーチ・リソース・ネットワークは、欧米に類のない特異的ネットワークであると考えられた。

地域におけるネットワーク研究の拡大方策のモデル運用事業となり、複数の地域に脳組織バンクネットワークが構築されて集積され、地方への波及効果もあった。

剖検脳組織バンクを利用した精神・神経疾患の分子生物学的研究、遺伝性神経疾患の遺伝子産物と分子病理学的研究、痴呆に関する分子生物学的研究、てんかんの外科切除標本の分子病理学的研究、精神疾患のDNAマイクロサテライトマーカーと分裂病の研究が推進された。

### 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

国内にリサーチリソースネットワークという情報ネットワークができ、これは後に政策医療ネットワークに活用された。

地域におけるネットワーク研究の拡大方策のモデル運用事業が分担研究者によって進められ、また、複数の地域の研究資源バンクネットワークが構築され、本ネットワークはそれらのモデルとなった。

剖検の承諾書、ネットワーク、バンク資料の利用及びそれらのガイドラインが完成し、その後のヒト資料を用いた研究の参考となった。

### 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

脳の組織バンクを利用した研究は各施設の他に、大学や研究所との共同研究ができた。更に、他の脳科学研究にも資料を提供し、研究を援助した。

剖検の承諾書、ネットワーク、バンク資料の利用及びそれらのガイドラインが完成し、脳組織バンキングも順調に行われた。更に、バンクの拡大、症例の集積と資料の質の向上は継続して進められていた。

※P136～141 は連続した研究である。

研究者氏名：埜中征哉
研究課題名：生検材料による神経・筋疾患等の成因解明と治療に関する研究
継続年数：3 年
<b>1. 研究成果の概要</b> 筋疾患の多くは、確定診断を得るために筋生検を行う。得られた材料を保存することは、将来の研究資源として極めて大切である。我々は、診断用に全国から送付された生検筋をバンク化し、その情報を研究者間で共用しようとするものである。
<b>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</b> 3年間で、約1000件の生検筋がバンク化され、それを使用して病因・病態解明の研究が飛躍的に進んだ。それは数多くの研究論文になり、発表された。評価は「A」。
<b>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</b> 比較的まれな筋疾患の診断システムは、過去には確立されておらず、多くの患者では筋疾患の中のどの疾患か知らなかった。系統だった組織学的、組織化学的、生化学的、分子生物学的手法を用いて、診断システムを確立したことは、行政的観点からも高く評価される。評価は「A」。
<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> 次々と新しい疾患の症例が集まり、また過去の症例からも新たに診断が確立した疾患が続出した。それらをまとめて論文とした。医学・医療への貢献ははかりしれない。評価は「A」。

※P136～141 は連続した研究である。

研究者氏名：高嶋幸男
研究課題名：精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究
継続年数：1 年
<b>1. 研究成果の概要</b> <p>剖検脳と生検筋では、如何なる遺伝子解析の進歩にも対応できるように広範囲の疾患、広範囲の年齢を収集し、情報を共有化した。このネットワークは外国の脳バンクに勝る点である。</p> <p>診断と研究を目的とする文面を入れて承諾書を作成した。これは従来の承諾より倫理面を文章で表現したものである。遺伝子解析を含めた承諾書も作製した。</p> <p>HOSPnet を使って、情報のネットワークを構築した。生検筋例は 1100 例以上、剖検脳は 900 例以上を蓄積した。数的には目的をほぼ達成したが、登録を充実させ、逐次、試料の更新が必要である。更に、年々新たな稀少疾患が蓄積された。てんかん等では、承諾を得て、外科切除組織を多数集積した。</p> <p>剖検脳では 15 課題が共同研究で進行した。遺伝子発見に伴い、保存試料が活用されて遺伝子診断のみならず、蛋白発現による病態解明等、多くの研究が進んだ。ポストゲノムの時期には、ヒトの組織は益々重要である。</p> <p>生検筋では 30 課題が進行した。新しい筋疾患遺伝子発見や病態解明に貢献するのみならず、反復生検による病態の進行や治癒の判定にも有効である。RRN を利用した個別研究も進行した。</p> <p>精神疾患 DNA 検体の集積は主にシステム立ち上げのための準備を行った。DNA 保存の点で RRN としても、重要である。</p> <p>試料保存に関して重大な問題があり、国立精神・神経センターへの試料集積はできないが、ナショナルセンターでの剖検の試料保存は疾病を撲滅する上で極めて必要であるので、死体解剖保存法 17 条にナショナルセンターの追加を希望する。</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>国立病院約 20 施設に、超低温装置が設置され、脳組織の集積が始まり、脳科学研究の基盤ができた。リサーチリソースネットワークが国内に形成された。ヒト脳組織を用いた研究が活発となった。</p> <p>ネットワークの構築は稀少疾患を蓄積し研究するのに、特に有益である。稀な疾患は多数の施設で集めないと研究は進まない。情報のみの共有でも役立つ。</p> <p>研究計画のスタートに情報は重要である。症例が集まるということが分からないと研究計画ができない。</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>国内にリサーチリソースネットワークという情報ネットワークができ、これは政策医療ネットワークに継続された。</p> <p>脳組織バンクは、定着して、事業化へ向かっていたが、一部の新聞報道の関係で、剖検脳研究班が中断されたことは極めて残念である。</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

情報の共有化による研究利用の必要性があり、情報発信はナショナルセンターの役目である。

ネットワークを活用した研究成果の実証として、筋疾患では、新しい遺伝子の発見に貢献している。

Natureに掲載された Danon 病の遺伝子発見の報告がある。診断サービスと共に、基礎研究資源の基盤となっている。脳疾患でも、新しい疾患の遺伝子の発見や新しい病態の解明に貢献している。DRPLA、アルツハイマー病、封入体病等は神経病理学的研究の成果である。セロイドリポフスチン代謝異常や脳回形成異常の遺伝子発現等、多くの報告がある。

クロイツヘルド・ヤコブ病は国立病院でケアしなければならないので、病態解明と治療法開発の共同研究のネットワークを作り、成果を上げるべきである。

※P136～141 は連続した研究である。

研究者氏名：有馬邦正
研究課題名：精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究
継続年数：2 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>平成 12 年当初の研究目的は、(1) 剖検脳組織、外科手術脳組織、生検筋組織の凍結保存（組織バンキング）、(3) 統合失調症の DNA バンクシステムの開設であった。</p> <p>しかし、平成 13 年度と 14 年度は生検筋組織を対象とする研究組織に修正され、(1) 生検組織検体を凍結保存し、データベース登録し、研究資源として確保するシステムを維持発展させること（生検筋組織バンク）、(2) 各種神経・筋疾患の発生機序に関する研究、に変更された。</p> <p>平成 15 年 1 月には RRN は 1569 検体の生検筋組織に加えて、筋芽細胞と線維芽細胞を保存している。</p> <p>神経・筋疾患の診断方法の確立と病態解明に関する主要な研究は以下の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Duchenne 型筋ジストロフィーの <i>dystrophin</i> 遺伝子の微小変異のなかではエクソン 2 の部分重複の頻度が高いことを見出した。</li><li>● ジストロフィン異常症が皮膚生検組織中の立毛筋を用いて診断可能であることを明らかにした。</li><li>● 福山型先天性筋ジストロフィーは <math>\alpha</math>-ジストログリカンが特異的に消失し、フクチンタンパクが糖鎖修飾に関与している可能性があることを明らかにした。</li><li>● Ullrich 型先天性筋ジストロフィー (Ullrich 病) で <i>COL6A2</i> 遺伝子の新変異を発見し、筋細胞基底膜でのコラゲン VI 免疫反応性の欠如を明らかにした。</li><li>● LGMD2A 型は <i>calpain 3</i> 遺伝子異常によるが、カルパイン 3 タンパクの量的異常と分子量の異常をミニマルチプレックスウエスタンブロット法で証明した。</li><li>● LGMD2C-2F 型：ジストロフィン結合タンパクであるサルコグリカン複合体の異常は LGMD2C-2F 型を構成する。日本人では <math>\alpha</math>-と <math>\beta</math>-サルコグリカン異常症が大部分であること、更に、免疫組織化学染色パターンから遺伝子異常が存在するサブユニットをある程度推測できることを明らかにした。</li><li>● 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーが、<i>GNE</i> 遺伝子のホモまたは複合ヘテロ接合型変異によること、および epimerase 活性の低下が原因であることを明らかにした。</li></ul> <p>Danon 病がライソゾーム膜タンパクの一つである LAMP-2 の欠損により起こることを同定した。</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>(1) 研究資源の確保は精神・神経・筋疾患の分子遺伝学的研究を効率的に行うために必須で、その学術的な意義はきわめて高い。生検筋組織バンクは規模（登録検体 1569 件）と診断の正確さの点で世界に類を見ない。実際国立精神・神経センターの筋バンクは米国など内外の研究者に 55 件の検体供与を行い、その成果は 25 編の英文論文として結実している。</p> <p>(2) 遺伝性筋疾患の分子遺伝学的・分子細胞生物学的研究では質の高い研究成果をあげた。ことに肢帯型筋ジストロフィーの遺伝子解析と病態解明研究には本研究の果たした役割が大きい。本研究班により筋疾患の診断法と病態解明には飛躍的な進歩があった。</p>

### 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

(1) 本研究により筋疾患の新しい遺伝子変異が見出され、また遺伝子診断法が確立された。また、Western blotting 法や免疫組織化学法による診断方法が開発された。その成果は国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部 DNA・診断治療室が提供している筋疾患の診断サービスシステムに取り入れられ、世界最高水準の筋疾患診断サービスが国民に広く提供されている。

(2) 研究資源のバンキングのためのインフォームド・コンセントを整備した。これにより患者の権利の擁護と医学研究の推進の両立を図ることが出来た。

(3) 筋ジストロフィー患者が療養する国立療養所（現、国立病院機構の病院）の医師が分担研究者として参加したことで、国立療養所の医療水準が向上した。今後治療方法の開発が行われるならば、患者の福祉のみならず医療費の軽減が期待され、行政的意義はきわめて大きいといえる。

### 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

#### (1) 医学に対する貢献

項目1で列挙したように、Danon 病、Ullrich 型先天性筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーなどで遺伝子変異を同定し、分子細胞生物学的な病態を解明した。これにより各疾患の遺伝子診断と免疫組織化学診断法が確立された。

#### (2) 医療に対する貢献

患者に適切な医療を行うにあたって、正確な診断は最優先される。本研究班で解明された以下の疾患の遺伝子とタンパクレベルでの異常は新しい診断方法として利用されている。

- Duchenne 型筋ジストロフィーの *dystrophin* 遺伝子のエクソン2を中心とした微小変異の検索
- ジストロフィン異常症の皮膚生検組織中の立毛筋をによる診断
- Ullrich 型先天性筋ジストロフィー (Ullrich 病) での *COL6A2* 遺伝子診断と、生検筋でのコラーゲン VI 免疫反応性の筋細胞基底膜での欠如による診断
- LGMD2A 型のカルパイン 3 タンパクのミニマルチプレックスウエスタンブロット法による診断
- LGMD2C-2F 型：免疫組織化学染色パターンから遺伝子異常が存在するサブユニットをある程度推測できることを証明。
- 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの *GNE* 遺伝子診断。
- Danon 病の遺伝子診断と LAMP-2 免疫組織化学診断



研究者氏名：三國雅彦

研究課題名：感情障害の発症脆弱性としての神経発達・神経再生機能障害に関する基礎的並びに臨床的研究

感情障害の発症脆弱性としての神経発達・神経再生機能障害に関する基礎的並びに臨床的研究

継続年数：4 年（継続中）

## 1. 研究成果の概要

### 1) 感情障害の PET を用いた脳画像解析と死後脳の解析：

平成 13 年度フィージビリティースタディで、PET 画像解析によりうつ状態依存的な機能的変化を示す脳部位の一つである左前頭前野 BA9 野の皮質厚が薄いことを死後脳研究で明らかにし、感情障害にも脳器質的な病変が存在する可能性を示唆する成績を得た。平成 14 年度以降の研究で BA9 野の細胞構築学的検索を行い、BA9 野には、神経発達期の障害の可能性を示唆する微小な器質的変異が存在することを見出した。従来の感情障害の神経病理ではグリア細胞数の減少や密度の減少、グリア細胞の膨大化が知られ、神経細胞には変化がないか、グリア細胞の変化に伴う二次的変化があるといわれていたが、本研究での知見は BA9 野の皮質第二層における小型神経細胞密度の低下はグリア細胞の増加を伴ってはならず、神経発達期の障害の可能性が考えられ、これまで報告されたことのない知見である。この微小な器質的変異は若年初発の感情障害発症脆弱性因子の一つと考えられる。しかも、その BA9 野第二層においてのみセロトニン 2A 受容体の陽性細胞が増加していることを明らかにし、うつ病における 5-HT 伝達機能異常という病態生理形成にとっても、BA9 野第二層が重要であることを明らかにした。一方、高齢初発うつ病の死後脳の前頭前野における白質細動脈ではマクロファージを伴っている頻度が有意に高く、炎症性の血管病変が存在することを示唆する知見を得た。したがって、高齢初発感情障害では動脈硬化が発症脆弱性因子の一つとなっていると考えられる。本研究で用いた死後脳は感情障害治療中に病死した方々の病理解剖脳であるが、これまで報告されている感情障害の死後脳解析は自殺既遂者の死後脳を用いたものが多く、自殺時点でのうつ症状の有無を心理学的剖検によって推定するという限界を包含した研究であり、しかも、自殺手段の影響を排除する対照が無いという研究上の限界を有している。

### (2) 高齢初発うつ病の発症脆弱性に関する前方視的研究：

われわれは 120 名以上のがん患者の精神症状を評価し、PET 検査時点ではうつ病などの精神症状を認めず、うつ病の既往もない平均年齢 60 歳の協力者についてその後 3 ヶ月ごとに半年以上にわたって前方視的に調査した。うつ病発症を含めた精神症状の悪化群では、うつ病発症で著明に機能が低下する左 BA9 野や右 BA6 野の一部が精神症状を認めない初回の PET 検査時にすでに機能低下していたことを見出した。この発症脆弱性の本態が動脈硬化であるか、否かを明らかにすることが今後の課題であることはいままでもない。

### (3) 躁うつ病の発症に関連する遺伝子の検索：

感情障害の合併の多い遺伝性疾患である Wolfram 症候群の原因遺伝子 (WFS1) の単離に成功し、Nat Genet (20:143-148, 1998) に報告したが、その後、多数の WFS1 のエクソンやイントロンにある SNP を明らかにした。WFS1 のエクソンにある SNP については他施設の研究と同様に躁うつ病発症との関連性は否定されたが、イントロンにある複数の SNP の組み合わせが躁うつ病発症に関

連する可能性を示唆する結果を報告できた。多数症例で再度検討し、その知見を確認する必要があるが、WFS1 タンパク質は脳皮質では第二層でのみ出現する特徴が知られているので、感情障害死後脳での検索が次の研究課題となっている。

(4) うつ病や躁うつ病の動物モデルの作成：

独自に開発した 7000 の DNA からなるチップを用いて、胎生期や新生児期にストレスを負荷して作成したストレス脆弱性の動物モデルの分子病態を解明する研究を進めたが、まだ関連遺伝子を特定するには至っていない。平成 13 年度フィージビリティスタディで、躁うつ病の病態として明らかになったミトコンドリア遺伝子の編集機能に関連する遺伝子の欠失マウスを作成することに成功した。その後、その欠失マウスにおける行動周期異常や行動変異を明らかにし、躁うつ病態モデルの可能性を示唆する成績を得た。

(5) 神経新生や神経保護に関する基礎的研究：

平成 13 年度フィージビリティスタディで、ラット海馬にコレステロールからステロイドを合成する第一ステップの酵素 P450<sub>sc</sub> の陽性細胞がグリアではなく神経細胞であることを免疫組織学的に証明し、海馬切片に NMDA 刺激を加えることによりプレグネロンが合成されることを証明した。その後の研究で神経保護作用を有するエストロゲンがラット海馬で合成されていることを HPLC で明らかにするとともに、CA1 領域の神経細胞に合成酵素系がすべて存在することを免疫組織化学的に明らかにした。また、平成 13 年度フィージビリティスタディで細胞分裂期にのみ核内に発現する Ki67 タンパク質に対する抗体を用いた免疫組織化学的解析によりヒト死後脳海馬歯状回における神経細胞の新生能を測定する方法を確立した。その後の研究では、側脳室周囲に Ki67 タンパク質陽性神経細胞が存在することや神経新生後の移動神経細胞に胎児型ドレブリンが発現することを証明した。また、ラット側脳室周囲で新生し嗅球へ移動中の神経細胞を胎児型ドレブリンの抗体で染色することに成功し、損傷後の修復に関与するか、否かを現在検討している。

## 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

自然死した感情障害患者の死後脳研究で、神経発達障害を示唆する微小な脳器質性障害と、高齢初発うつ病では微小脳血管障害を示唆する微小な脳器質性障害とが存在することを明らかにすることができ、それらの微小な器質性障害が感情障害の発症脆弱性となっている可能性を示唆する知見を得ることができた。

神経新生や神経生存維持に関与するタンパク質や神経ステロイドの合成酵素の免疫組織化学的解析法を確立することができた。

## 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

政府は平成 16 年 6 月に今後 10 ヶ年の健康フロンティア戦略としての健康寿命の延長計画を策定したが、生活習慣病対策とメンタルヘルス対策とは密接に関連している。がんや心血管障害などにうつ病が合併することにより ADL や QOL の悪化を招き、健康寿命に影響するので、うつ病の根拠的治療法を確立して早期にうつ病治療に導入すること、並びにうつ病発症の予測因子を解明してうつ病発症の一次予防法を確立することがこの計画を達成する有力な方策である。また、平成 10 年以降、年間の自殺者が 32000 人を超えているが、うつ病は約 15%の方が自殺する致死性の高い疾患であるので、再発の防止法や一次予防法を開発することは自殺防止の有力な解決策となる。

本研究の成果として、感情障害の発症脆弱性の病態が明らかになりつつあるので、一次予防法や根拠的修復療法の確立への目途をつけることが可能となりつつある。

#### 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

感情障害はうつ状態や躁状態を繰り返すものの、抗うつ薬や抗躁薬で治療すると正常化する機能的な疾患と考えられてきたが、微細な脳器質的变化が存在することを明らかにした。その異常は現在までのところ神経発達の異常と動脈硬化に関連する血管病変との二つがあり、左 BA9 野などの共通する脳部位に存在し、感情障害の病因の異質性と病態の共通性とを明らかにした。

従来の抗うつ薬ではこれらの微細な脳器質的な変化を修復することは困難であるが、高齢初発の感情障害の再発予防や一次予防については血管内皮の保護剤などにより可能となるかもしれないという道筋を示唆できた。

神経保護作用が知られる神経ステロイドはグリア細胞がつくる可能性が指摘されていたが、本研究により海馬 CA1 の神経細胞に合成酵素が存在することを明らかにした。

感情障害の動物モデルは専らストレス不適應を示すことを条件に作成されてきたため、躁状態の動物モデルといえるものはほとんどなかった。本研究では、躁うつ病の発症にミトコンドリア遺伝子の多型が関連し、ミトコンドリアにおける細胞内カルシウムの処理能の低下と細胞障害・細胞死とが関連していることに着目し、そのミトコンドリア遺伝子の編集機能に関連する遺伝子のノックアウトマウスを作成した。行動周期の異常の存在を明らかにしつつあるので、躁うつ病の新たな動物モデルができる可能性がある。

研究者氏名：西川徹

研究課題名：抗精神病薬に抵抗性の分裂病症状の成因解明と治療法開発に関する研究

継続年数：3 年

## 1. 研究成果の概要

統合失調症状(精神分裂病:分裂病症状)のうち、幻覚・妄想を中心とする陽性症状は既存の統合失調症治療薬(抗精神病薬)によって改善されるが、感情鈍麻、意欲減退、引きこもりなどの陰性症状は抗精神病薬に対して抵抗性であり、多くの患者の社会復帰を拒む主要因となっている。そこで、本研究では統合失調症克服にむけ、抗精神病薬に抵抗する症状の発現機序の解明と新しい治療法の開発を目標とした。このため、フェンサイクリジン(PCP)をはじめとするNMDA型グルタミン酸受容体遮断薬によって、陰性・陽性双方の統合失調症様異常が出現し、抗精神病薬が部分的にしか奏功しない精神病状態が引き起こされることに着目し、次の二つの方向から難治性分裂病症状にアプローチした。第一に、主任研究者のグループが見出した、a)PCP 投与動物の異常行動を、抗精神病薬は一部分しか抑制しないが、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-セリンは全体的に改善する、b)D-セリンは哺乳類において脳選択的に存在する内在性物質でありNMDA 受容体と類似した分布を示す、などの事実にもとづき、内在性 D-セリンの代謝および生理機能を分子レベルで明らかにし、D-セリンによるシグナルを増強する新規抗精神病薬開発の標的としての意義や、統合失調症の病態との関係を検討した。第二には、統合失調症やその薬理学的モデルが思春期以降に発症することから、新たな統合失調症関連候補分子として、ラットの脳で、一定の生後発達段階から PCP とその他の NMDA 受容体遮断薬に対して特異的かつ成熟した応答性を獲得するが、その応答が抗精神病薬では抑制されない遺伝子を探索した。

内在性 D-セリンに関しては、1)D-セリンの神経およびグリア細胞における発現と 2)グリア細胞への取り込み活性、3)グルタミン酸以外の伝達系による細胞外 D-セリン濃度の調節、4)L-セリンと D-セリンの間に選択的な転換反応(L-セリン濃度の上昇により D-セリンが増加し、その逆方向の変化も生ずるが、D-セリンと L-セリン以外のアミノ酸との間にこの関係は成立しない)、5)グリシン開裂酵素の欠損または低下による D-セリン濃度の減少、6)NMDA 受容体グリシン結合部位以外への D-セリンの高親和性結合などを初めて見出した。以上の所見は、内在性 D-セリンの、合成酵素、トランスポーター、細胞外液へのキャリア蛋白、分解酵素など存在を示唆していることから、differential cloning 法および functional cloning 法を用いて、これら分子の探索を開始した。

統合失調症の発症の分子機構に関する研究では、ラット大脳新皮質において PCP 投与後の活動性異常のパターンが発達に伴って著明に変化することを初めて明らかにした。さらに、ラット大脳新皮質から発達依存的に PCP への応答が変化する遺伝子転写産物 prt1(PCP-responsive transcript 1)を検出し、cDNA 全長の解析とヒト相同遺伝子の蛋白コード領域の配列を決定した。prt1 は、PCP や他の NMDA 受容体遮断薬によって発現が増加するのに対して、ドーパミン作動薬に対する有意な応答が認められず、定型抗精神病薬のハロペリドールが PCP による prt1 の発現誘導を抑制しないことから、陰性症状などの難治性症状との関連が注目される。また、同様の発達薬理学的応答を示す遺伝子の探索を続けた。

分担研究者のグループは、PEPA という人工化合物が AMPA 型グルタミン酸受容体に作用して機能を促進することと、この作用が本受容体の新しい調節機構に関与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)

内在性 D-セリンについて、世界に先駆けて生合成、取り込み、放出、結合部位などの過程が存在することを実験的に示し、D-セリンの代謝および機能の分子機構を検討する端緒を開いたと考えられる。その後、主任研究者らは、本課題実施期間中に探索を開始した、D-セリンに選択的応答を示す新規遺伝子 dsr-1、dsr-2 や D-セリン

の細胞内蓄積を変化させる dsm-1 を同定している(最終報告書以後の論文の一部を発表)。統合失調症では、D-セリン自体によって難治性症状が改善するばかりでなく、D-セリンのシグナルが低下していることが NMDA 受容体の機能不全の原因になっている可能性があり、本研究の成果は、統合失調症の病態解明や治療薬創出の手がかりを与えるのに貢献しているといえよう。

一方、統合失調症の発症に関して発達薬理学的視点にもとづいた仮説を初めて導入し、これを支持する結果として、統合失調症様異常発現薬に特定の発達時期から成熟型の応答を示す脳部位と遺伝子が実在することを明らかにした。上述した主任研究者の仮説は、欧米で広く唱えられるようになったいわゆる「神経発達障害仮説」とは異なる独自のもので、本症の難治性症状に関与する候補分子 prt1 を検出しただけでなく、統合失調症の分子病態に新たな研究戦略を示した意義がある。実際に、本研究期間終了後も、prt1 と同時に研究を進めていた mrt1 をはじめ、統合失調症様異常発現薬に発達依存的応答を示す遺伝子を複数検出し(最終報告書以後の論文の一部を発表)、それらのヒト相同遺伝子の多くが統合失調症と連鎖が報告された遺伝子座にマップされることが明らかになりつつある。

### 3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

内在性 D-セリンの研究および発達薬理学的研究の成果は、双方とも、ただちに実地医療に役立つとはいえないが、次世代の治療法の開発および今後の病態研究に対して重要な手がかりを与え、統合失調症の難治性症状の克服や製薬企業の創薬のひとつの方向性を示した点で、行政的にも間接的に貢献すると考えている。

NMDA 受容体機能促進による抗精神病薬抵抗性の統合失調症状の治療には大きな期待がかかっており、欧米では、グリシン、D-セリン、D-サイクロセリンなどが実際に統合失調症患者に投与され、改善効果が得られている。しかし、これらの物質は、脳への移行性、副作用、治療用量設定の困難さなどの臨床上の大きな問題を抱えており、新たな薬物の開発が待たれている。本研究の成果は、D-セリン関連分子、PCP 応答性分子などの新規抗精神病薬開発の標的候補分子を検出したことから、こうした問題の解決にも寄与することが期待される。

### 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

内在性 D-セリンの代謝および機能に関する基礎的研究を進歩させ、統合失調症に対する新薬開発に向けた研究も促進した。最近、本研究の継続により見出された D-セリン関連遺伝子(上記2. 参照)とコード蛋白は、新規抗精神病薬開発の標的分子として特許出願を行った。また、製薬企業からの依頼により D-セリン調節薬の共同研究を開始した。統合失調症様異常発現薬に発達依存的応答を示す遺伝子についても、同様に統合失調症の治療薬開発に関する特許を出願した。

本研究の成果に関しては、総説、講演(国際学会を含む)の依頼も多く、一般向けの講演会も開催したことを合わせると、統合失調症の病態および治療法の研究への理解を増進させた可能性もある。

研究者氏名：西川徹

研究課題名：覚醒剤・麻薬依存の分子機構の解明と治療法開発に関する研究

継続年数：3 年

## 1. 研究成果の概要

近年、国内外で、強い依存性を示す覚醒剤・麻薬等の薬物の乱用が増加の一途をたどり、乱用がもたらす精神障害や各種犯罪・事故の誘発が深刻な事態を招いているため、薬物依存の克服は、医学的にも社会的にも急務となっている。また、覚醒剤・コカインなどのドーパミン作動薬や、麻薬のうち強力な NMDA 受容体遮断作用もつ薬物は統合失調症と酷似した異常を発現させることから、再発・慢性化し易い本症の病態を明らかにする上でも、これらの依存性薬物の研究が重視されている。そこで本研究では、覚醒剤や麻薬が引き起こす依存形成および精神病様状態の原因と病態にかかわる分子異常を明らかにし、診断や予後判定の生物学的マーカーや、画期的な治療・予防法の手がかりを得ることを目的としている。

このため、1)覚醒剤や麻薬を経験した実験動物やヒトにおいて、これら薬物に対する感受性が増大して異常が出現し易くなる変化である逆耐性現象は、薬物を渴望することや薬物による精神異常の発症・再燃のモデルと考えられていること、2)ヒトにおいて、思春期以前には覚醒剤や麻薬を経験しても依存形成や精神病様状態が生じ難く、齧歯類では生後3週以降に逆耐性現象が形成されるようになること、などの点に着目し、覚醒剤・麻薬依存に関連する候補遺伝子として、ラットの脳で、生後3週以降に覚醒剤(methamphetamine: MAP)またはフェンサイクリジン(phencyclidine: PCP)に反応するようになる未知および既知の遺伝子を検索した。その結果、MAP-responsive transcript 1-3 および PCP-responsive transcript 2-4 の候補遺伝子が検出され、新規遺伝子 mrt1 および mrt3 の解析が進んだ。特に mrt1 は、1)MAP やコカインに反応して増加するバリエーションが存在し逆耐性現象と同様の薬理学的性質を示すこと、2)MAP への反応をアンチセンス法で抑制すると逆耐性現象の成立が阻害されること、3)逆耐性が形成された条件下では MAP への反応が消失することなどから、逆耐性現象の形成や維持に関わる分子カスケードを構築する可能性が高く、薬物性の精神病状態または統合失調症の再燃・発症の治療・予防薬を開発するための標的分子として有用なことが示唆された。

さらに、従来から薬物依存あるいはその基盤にある脳の可塑的变化への関与が示唆されている情報処理系の中で、グルココルチコイド受容体の制御下にある DNA メチル化酵素遺伝子、新規の受容体型チロシナーゼ Eph 受容体遺伝子群、スピノフィリン遺伝子などの逆耐性現象への関与を支持する結果が新たに得られた。一方、ドーパミントランスポーター(DAT)とセロニントランスポーター(SERT)の遺伝子操作マウスを用い、条件づけ場所嗜好試験でコカインの報酬効果を検討し、(甲)DAT または SERT の単独のノックアウトでは消失せず、(乙)DAT(-/-) SERT(-/-)(ダブルノックアウト)および DAT(-/-) SERT(+/-)では消失するが DAT(+/-) SERT (-/-)では保持されることがわかった。また、(丙)DAT の部分欠損マウスでは MAP 逆耐性の発展が抑制されていること、(丁)DAT または SERT の完全欠損は逆耐性形成を阻害することを見出した。これらの結果から、覚醒剤やコカインの報酬効果や逆耐性の形成には DAT と SERT が重要な役割を果たすことが明らかになった。以上の分子も、薬物依存あるいは統合失調症の治療薬開発の標的となる可能性があると考えられる。

## 2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

主任研究者は、本研究課題の発足以前から、精神障害の分子機構の研究に、発達神経科学的視点を導入した新しい考え方(仮説)で取り組んでいる。精神障害に関わる脳の情報処理が発達に伴って変化することは、覚醒剤、コカイン、PCP などの依存性のある統合失調症様異常発現薬による脳内の最初期遺伝子応答が生後発達に従って著明に変動することにより実証した。続いて、本課題を含めた一連の研究を通じて、ヒトの統合失調症様異

常のモデルとされるラットの異常行動が生じ始める時期から、覚醒剤、コカイン、PCP などの薬物への応答が明らかになる遺伝子をあいついで検出した。さらに、本研究では *mrt1* の詳細な検討を行い、こうした遺伝子が少なくとも、依存性薬物による統合失調症様の精神障害の動物モデルの病態形成に関与することを示した。

すなわち、従来知られていない薬理学的反応を持ち(発達依存性)、覚醒剤・麻薬依存や統合失調症に関係する候補となる、脳の新規分子を同定した点で、これらの精神障害の研究を進展させるのに貢献したと考えている。これらの分子は、薬物依存の分子遺伝学的解析の標的としても有用であり、現在まで検討を続けている。同時に、脳機能の発達の分子機構の新たな側面を明らかにした意義がある。

一方、ノックアウトマウスを用いた研究では、種々の遺伝子型のマウスを使って、ドーパミンおよびセロトニンのトランスポーターの依存または逆耐性の形成における役割を解析した。両者の相互作用の重要性を初めて示した意義は大きいと考えられる。

### 3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

*mrt1* の MAP への応答を阻害することにより、MAP を反復投与しても逆耐性現象が生じなくなったことや、ドーパミントランスポーターだけでなくセロトニントランスポーターも逆耐性の形成に重要であることがわかった点は、依存性薬物による精神病状態あるいは依存形成の治療や予防について、新たな戦略を示唆している。つまり、*mrt1*、*Mrt1* 蛋白またはそれらを含む分子カスケードに作用する薬物が、新規治療・予防薬を開発する上での標的となる可能性を示唆した。また、ノックアウトマウスを使った実験結果から、覚醒剤・麻薬依存または統合失調症による精神病状態の再発を防ぐために、セロトニン系に影響する既存の薬物を利用する意義があると考えられる。精神症状の再発や急性増悪は、しばしば大きな社会的問題につながるため、本研究の成果は、こうした臨床的問題の解決にも有用な手がかりを与えることが期待される。

### 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

*mrt1* のコード蛋白は、特定のリン脂質と結合することが国内外の研究者によって注目されており、問い合わせや共同研究の申し出がある。このことは、細胞内シグナルカスケード研究の進歩に貢献し始めた可能性を示している。

また、*mrt1* およびコード蛋白については、新規抗精神病薬開発の標的分子として特許出願を行った。国内外の製薬企業から、これらの分子について、さらに詳しい説明を求める依頼が寄せられている。

本研究の成果に関しては、総説、講演(国際学会を含む)の依頼も多く、依存性薬物による精神病状態や統合失調症の病態および治療法の研究への理解と関心を増進させている可能性がある。さらに、主任研究者のグループでは、精神障害の発達による変化または発達依存的発症の分子生物学的研究が継続・発展しており、「最終報告書以後」の業績においてそれらの一部を公表した。

平成 16 年度厚生労働科学研究（こころの健康科学研究事業）報告書  
こころの健康科学研究のあり方に関する研究（樋口輝彦主任研究者）

東京都小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経センター武蔵病院  
（樋口輝彦）

事務局担当：沢村香苗