

平成17年度厚生労働科学研究補助金(こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

-こころの健康研究のありかたに関する研究-
神経疾患の病態研究のありかたに関する研究

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
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

こころの健康科学研究事業は、脳とこころの分野の研究の改善と促進を目的として平成14年に発足した。この目的のために、上記の分野の研究提案を公募し、最初、採択された研究課題の内容は研究者の自己評価の記載に基づいて把握し、その検討を試みた。しかし、その後、これらの評価をより客観的にするために、各研究課題の発表論文のリストを作成し、さらに個々の発表論文の引用頻度を調査した。

B.研究方法

対象とした研究課題は脳科学研究事業(平成13年度)およびこころの健康事業(平成14、15年度)に採択された研究提案で、総数は84課題であった。本分担研究報告は神経疾患の病態研究の現状を対象としたが、これらの84課題には、神経疾患の病態研究21課題が含まれていた。これらの研究の継続年数は大多数において1～3年であった。

C.研究結果と考察

1) 学術的観点からの評価

昨年度の分担研究報告書では、対象とした神経疾患の病態研究課題の内容を「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。その結果、「優秀」と判断された研究課題が約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。今年度は、神経疾患の病態研究課題に関

して発表された論文、410編の被引用回数を調査した。その結果、被引用回数が100回以上の論文が16編、0回が28編で、約42%(175編)の発表論文の被引用回数は10回未満(1～9回)であることが、明らかとなった。引用回数が多いトップ29%の論文は「優秀」のレベルであると仮定されるが、これらの優秀な論文の平均引用回数は37回であった。

昨年度の報告にも記載したように、近年、神経変性疾患の研究、特にパーキンソン病の研究には著しい進展が見られた。これを反映して、神経変性疾患に関する研究提案にはパーキンソン病に関連する課題が多く、またこれらの研究提案の多数は優れた内容であった。学術的観点からの研究提案の総合評価はきわめて高く、この結果から、こころの健康科学研究事業の実施は、研究内容の改善にも貢献していることが示唆された。

2) 行政的観点からの評価

本研究報告は神経疾患の病態研究のみを対象としたが、研究課題の内容は個々の提案において著しく異なっていた。しかし、いずれの研究課題においても、比較的共通していたのは、疾患の治療を目的とした臨床医学的アプローチであった。近年、臨床医学においても、分子レベルの基礎的研究の実施の趨勢が見られるが、本分担研究において調査した研究提案の課題は、たとえ、分子、遺伝子レベルでの解析を目標としていても、疾患の原因究明と治療法の開発、機能的解析を主たる研究のターゲットとしている。このアプローチは、

実用的であり、行政的な観点からも高く評価できる。

3) 医学、医療への貢献度

パーキンソン病は発症頻度が比較的高い神経変性疾患である。パーキンソン病の責任変異遺伝子としての **parkin** の発見は、この疾患の基礎研究と治療の開発に重要な貢献となった。神経変性疾患の研究には、しばしば、動物モデルの作成と、その解析が用いられている。このアプローチは病態研究および治療法開発に有用であり、本研究報告にも神経変性疾患の研究課題として提案されている。しかし、このアプローチのみで、疾患の成因などの根本的な疑問点が解決された例は少ない。したがって、このアプローチは特定の問題あるいは疑問点の検討に際しては有意義であるが、疾患モデル動物の作成自身は特に推奨されるべき研究手法とは考えられない。

4) 今後とりくむべき課題

Parkin によって実証されたように、神経変性疾患の責任遺伝子の発見は、この分野の研究を飛躍的に進展させた。責任遺伝子の網羅的解析は現在、進行中の残された研究課題であり、今後、さらに推進すべき研究領域と考えられる。

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

平成17年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
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-
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

1) 論文数と引用回数による評価

神経疾患の基礎研究を扱う計15のプロジェクトについて、英語論文数、それらの平均被引用回数、引用回数合計をもとに、プロジェクトの成果(達成度)に関する評価を試みた。

英語論文数はプロジェクトにより6~61までの開きがあった(平均20.8)。症例報告や、提案プロジェクトとの関連性を認めがたい論文を含めている研究者も見られ、実際よりも多くカウントされている嫌いがあった。しかし、一般的に言って、すべての主任研究者が、英文論文の発表を積極的に行っていることが確認できた。

論文の平均被引用回数については、3.6~46.1(平均15.9)であり、インパクトのある論文を発表している優秀な研究者と、引用回数の低い論文を量産する研究者が混在していることがわかった。

論文の被引用回数の合計については、18~786(平均309)とかなり分散する傾向が認められた。この値を仮に生産性の指標とした場合、平均値を大きく下回るプロジェクト(18件、35件など)には問題があると言う議論が出るかもしれない。研究費の総額を考えると、少なくとも100回以上の被引用を受けることが期待される。しかし、主任研究者のメインのプロジェクトに加えて、優秀な分担研究者のサブプロジェクトの成果で点数を稼いでいるプロジェクトもあり、被引用回数の多い研究者でも厳密に評価すると問題のあるケースも見られる。したがって、この指標はあく

まで目安としてしか用いられないことがわかった。

2) 個々の論文の被引用回数や expected cites からの評価

こころの健康科学の中心課題に関連し、"きわめて優れている(excellent)"と考えられる論文(優秀論文; expected cites >40)は20編あり、"優れている(good)"と考えられる論文(expected cites >20)は28編あった。優秀論文を出しているプロジェクトは8プロジェクトあり、いずれも採択時の期待に十分応えるような成果を上げたと判断できる。Excellentまたはgoodと評価される論文を一編も出していないプロジェクトは、3プロジェクトあったが、これらは成果の上がらなかったプロジェクトという評価になるであろう。

3) 被引用回数の高い論文に見られる傾向(領域、掲載雑誌、機関名など)

ここで取り上げられた15プロジェクトに関する限り、神経科学(Neuroscience & Behavior)に関する論文が、圧倒的に多く引用され(2131回)、生化学(Biochemistry & Biophysics)(792回)、分子生物学と遺伝学(Molecular Biology & Genetics)(544回)が続いた。神経科学、生化学、分子生物学関連の優秀な研究者の提案した課題が多く採択され、期待に応える成果を上げたということであろう。

掲載誌と被引用回数の関係を見ると、*Science* や *Nature Genetics* に掲載された数編の論文の引用回数が圧倒的に多い(平均 200 回以上)。しかし、これらのトップジャーナルを除くと、今回の調査対象になった論文の被引用回数と掲載雑誌インパクトファクターの関係は不鮮明であった。例えば *Journal of Neuroscience* よりも *European Journal of Neuroscience* に掲載された論文の方が、平均被引用回数が高いという興味ある結果が得られた(インパクトファクターは前者が約二倍)。これは日本人の論文が、米国の学会誌で正当な扱いを受けていないことを意味するものかもしれない。

被引用回数と研究機関の関係についても調査した。被引用回数総計で見ると、北海道大学、国立精神・神経センター神経研究所、東京大学、大正製薬、国立長寿医療センター研究所がベスト 5 に入った。それぞれの機関が個々のプロジェクトにどれだけ深く関与したかまでは調査できていないが、主に東日本の優秀な研究者の提案課題が採択され、その人たちが期待に込めていることであろう。しかし、「こころの健康科学」研究が、基本的に個人研究であることを考えると、それほど重要な調査項目とは思えない。

ここで取り上げた論文が、どの国の研究者に引用されているかという点については、米国(1479 論文)、日本(939 論文)、ドイツ(280 論文)、以下、英国、フランス、カナダ、イタリアの順で、日本以外では、神経科学の水準の高い欧米先進国で日本の業績を活用しているということが言えよう。アジアでは中国が 68 論文、台湾が 20 論文を引用しているが、その数は多いとは言えない。また、どの雑誌で引用されているかという調査結果については、*J. Biol Chem* (222 論文)、*J. Neurochem.* (91 論文)、*J. Neurosci* (81 論文)、*BBRC* (68 論文)、*J. Neurosci Res* (60 論文)の順で、学会誌や中堅雑誌で多く取り上げられている傾向が明らかであった。一方、いわゆるトップジ

ャーナルにおいて引用されている論文数はかなり低下し、*Nature* (7 論文)、*Science* (11 論文)、*Cell* (7 論文)、*Nature Genetics* (10 論文)などとなっている。おそらく同一論文が *Nature*、*Science*、*Cell* などに繰り返して引用されていると思われるので、ハイインパクト論文の数は 10 を少し超える程度であろう。この結果は、こころの健康科学研究の一面を正直に表しているものである。堅実な成果が上がっているとも言えるが、それだけでは研究事業の飛躍的な発展は望めないで、トップジャーナルに引用されるような業績を増やす方法を真剣に論議する必要がある。

4)「神経疾患の基礎研究」に関する課題の全体における位置づけ

こころの健康科学研究の全発表論文を、被引用回数によって分類すると、20 回以上引用されている論文数は全体の 24%である。これらは **Excellent** または **Good** と評価される論文である。一方、「神経疾患の基礎研究」に関する論文で 20 回以上引用されている論文は 20%であり、全体よりも若干低い値になっている。しかし、これはインパクトの低い論文を量産する臨床系研究者が若干名いるための低下であり、「神経疾患の基礎研究」が他の分野に比較して有意に劣っているとは言えない。「神経疾患の病態研究」や「筋疾患の病態と治療に関する研究」に匹敵するレベルの成果があがっていると考えられる。

5)おわりに

今回は被引用回数を中心にして、神経疾患の基礎研究にかかわる 15 プロジェクトの成果に関する評価を行った。自己申告に基づく調査であり、数字のすべてが「こころの健康科学」の成果を反映するものとは言えないが、複数のデータソースを参考にすることによって、個々のプロジェクトの達成度や成果を評価することは可能であった。なお、15 プロジェクトに関連した論文が引用さ

れている雑誌としては、学会誌や中堅雑誌が多いことがわかった。堅実な成果が上がっていることを反映しているものと思われるが、その反面、トップジャーナルで取り上げられるようなインパクトの強い論文を増やす努力を忘れてはならない。

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

平成17年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
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-
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、英文論文数、その引用回数などの資料をもとに、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

全体として359という多数の英文論文が発表されており、非常に多数の学術的成果が得られたといえる。これらの論文のうち、およそ1/3は10回以上引用されたものであり、インパクトの強い論文であったと考えられる。また、特にインパクトが高いとされる雑誌への論文発表も少なからずなされていたことから(Nature 2件、Nat Genet 1件、Nat Neurosci 1件、Cell 1件、Science 5件など)、全体としての学術的価値は高いものと評価できる。しかし、研究成果として

挙げられている論文の中には、研究課題との関連性が少ない論文も含まれている場合もあり、また、本補助金と他の補助金と合わせて行われた研究も含まれている可能性がある。したがって、学術的側面について論文数や被引用回数によって一概に評価できるわけではないと思われる。今後は各研究課題に対して最も関連する発表論文を対象とした評価や当該研究者が受けている補助金全体を把握した上での評価も行う必要があるかもしれない。次に具体的研究に関する学術的観点からの評価について述べる。

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。事実、10回以上引用された英文論文を5件発表している。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く、引用回数も比較的多い。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。しかし、論文の被引用回数から見るとこの方法が世界的な注目を得るまでには今後のさらなる研究の発展を要すると思われる。

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 Ca²⁺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独創的であり、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。うつ病に関連して、快予測と不快予測ではそれぞれ異なった脳領域が活性化されることを示した fMRI による研究は、Nat Neurosci 誌に報告され、学術的価値が非常に高い。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、この報告以外にもゲノムサンプル（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多数なされており、今後のさらなる発展が期待でき、学術的な意義も大きい。実際、「機能性精神疾患の系統的遺伝子解析」という課題では被引用回数が 10 以上の英文論文が 11 件もあり、精神疾患の臨床研究としては最もインパクトの高い研究成果を挙げている。

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」によって補助を受け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る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は、Nature、Cell、Science などの超一流雑誌に多くの論文を発表している。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も Proc Natl Acad Sci USA 誌に 3 件の論文発表があるなど学術的に非常に高いと評価される。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

においてはメラトニン受容体やヒト時計遺伝子の遺伝子多型と睡眠覚醒リズム障害との関連を見出すなど、学術的にも価値が高く、被引用回数も多い。

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く、論文数が多いだけでなく、被引用回数も比較的多い。

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(300日以上)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3%弱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進行中であるが、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であり、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

平成17年度厚生労働科学研究補助金(こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

-こころの健康研究のありかたに関する研究-
精神医学における心理・社会学的研究のありかたに関する研究

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

筆者は昨年、厚生労働科学研究の心理・社会的
研究班に関して、その学術的、行政的な研究目的
を分析し、適切な評価の方法の必要性を提言した。
本年度は、学術的貢献に焦点を絞り、発表された
論文成果を分析し、その研究実績を検討すると共
に、今後のこの領域の研究の活性化のための方策
を検討した。

1) 英文業績の発表状況

昨年度の報告書では、心理・社会的分野の研究
の特色として、半数を超える研究班が行政的課題
と結びついて発足しており、政策立案に有効なデ
ータや提言を目標とし、必ずしも学術論文の刊行
だけを活動の目標とはしていないことを指摘し
た。しかし今年度は、各研究班が出版した学術業
績に着目して、この分野の研究班の特徴を考察し
たい。

本領域での評価対象となった研究班は、平成
17年度が1年目のものが5班、2年目のものが
9班、3年目が1班である。研究費は300万円
から8400万円、平均2154万円である。日本
語論文を報告書に掲載した班が10班、英文論
文を記載した班は6班である。うち、1年目の研
究班では英文収録は無し(班数に対して0%)、
日本語が1班(20%)であり、2年目班ではそ
れぞれ4班(44%)、8班(88%)、3年目で
は1班(100%)、1班(100%)となっ
ている。概観すると研究年数が進につれて発表論文
数が増加しており、研究成果が適切に業績に結び
ついているものと考えられる。特に唯一の3年目
班である内山班では3年間の集約として英文業

績が25本有り、他の研究班に比べて多い。

英文論文についてその内容を検討すると、吉川
班ではWHOプロトコルに基づいた地域有病率
調査を行っており、その理論的背景、WHO研究
の方法、結果を紹介する論文と、調査結果を紹介
する論文が出版されている。

斉藤班ではトゥレット症候群の臨床特徴を
検討する論文であるが、研究班の本来課題である
医療・保健・福祉システムの研究そのものに直接
関連した研究成果と言うよりは、派生的な成果で
あると推測される。逆に、本来課題は優れて行政
的なものであり、一般の学術論文にするには困難
があるものと推測される。

神庭班では、うつ病による自殺の予防を目的と
したスクリーニング研究という本来の研究課題
に沿って6本の英文論文が出版されている。地域
での自殺予防プログラムについて、スクリーニ
ング尺度の妥当性について、等である。この研究課
題は近年の著しい自殺数の増加という医療行政
上のテーマに直結したものでありながら、自殺、
うつ病という臨床現象を直接対象としており、そ
れにそった医学的な論文が作成されている。

石井班では、高機能広汎性発達障害の社会的不
適応とその対応に関する研究課題に即して、学童
前のautismへの介入、症状評価、autism内での
高機能とそれ以外との比較などの研究が英文で
発表されている。

大川班では睡眠障害対応のあり方に関する研
究課題に即して、認知行動療法、短期行動療法、
職場労働環境、睡眠相遅延症候群におけるメラト
ニンとコルチゾル、甲状腺ホルモンの異常などの

研究が英文で発表されている。

内山班では、ヒト睡眠・生体リズム障害の病態と治療予防法開発に関する基盤研究課題に即して、日内リズム、睡眠習慣、遺伝子、体温との関係など、多数の論文が英文で出版されている。なお、25本中の1論文が大川班との重複業績となっている。

2) 英文業績の被引用状況

次に被引用回数を見ると、総引用回数は最大で46回 (Ebisawa T et al. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome) である。また掲載雑誌の平均被論文引用回数 (インパクトファクターに相当) を見ると、20点以上が2本であった。分野別には、臨床課題に直結した斉藤班、石井班で1点未満が数件見られているが、同様の課題を追求している神庭班、吉川班では2点以上の雑誌への掲載が目立つ。大川班、内山班はともに睡眠研究であるが、他の研究班よりは点数の高い雑誌への掲載論文が目立つ。

しかし厚生労働科学研究班の全体を見ると、発表英文論文の6%が、被引用回数が100回以上となっており、心理社会分野に関しては、被引用回数は少ないが、もともとこの分野では知見のturn overの速度が遅く、ひとつの知見の寿命が比較的長いなどの特性があり、雑誌を見ても被引用回数 (インパクトファクター) の高い雑誌がそもそも多くない。臨床論文を対象とした雑誌の代表である Archives of General Psychiatry でも11.6であり。米国精神医学会雑誌である American Journal of Psychiatry で6.8である。

したがって、本研究では生物学研究と心理・社会的研究という対比で論じられているが、将来的には臨床精神医学と基礎神経科学という対比での検討も有用と思われる。

表1①によれば、引用されることの多い分野は神経科学、分子生物学領域である。本稿では心理・社会的研究を対象に評価をしているが、睡眠

研究をはじめとして、この領域に分類されてはいるものの、研究の実態としては神経科学、分子生物学的な要素を含んでいる研究班があり、その領域の英文論文が多く引用されていることが分かる。ただし研究のボーダーレス化が進むなか、心理・社会的研究と神経科学的、分子生物学的な研究との統合的な研究も行われるようになっていく。したがってここで神経科学などに分類されている論文でも、研究班の要請に応じて実際には心理・社会的な要素を含んでいる可能性もあるが、その点については論文それ自体の内容を検討しつつ、今後の課題としたい。

表1②は引用回数と雑誌の種類の関係であるが、神経学的な雑誌 (neuroscience letter) が上位に来てはいるものの、臨床系の雑誌も見られており、必ずしも基礎医学系の雑誌論文の引用回数が多いわけではない。

表1③からは、著者の所属の分布が分かる。厚生労働科学研究という性質上、国立精神・神経センターがもっとも多く、次に滋賀医科大学が多いが、これは同センター部長経験者が同大学に転出し、研究が継続した関係と思われる。Kohnodai Hosp, NIMH, Musashi Hosp は、それぞれ当センター内の国府台病院、精神保健研究所、武蔵病院なので、これらを合計すると当センターの所属は、引用回数として319回となる。また Harvard University, Brown University, Max Planck Institute, Prague Psychiatric Center, University of London, WHO, University of Michigan, University of Sao Paulo, Rutgers State University, など、諸外国の大学研究期間の所属もあり、国際共同研究の成果も示されている。

表1④は、引用している者の所属国であるが、日本からの引用は全体で246件中46件18.7%にすぎず、多くは諸外国研究者による引用である。すなわち、大半は、自身の研究グループは知人ではなく、純粋に研究成果が注目され、未知の諸外国研究者によって引用されていることが分かる。心理社会的分野は、国ごとの文化、制度などの相違によってその知見の意義が左右され、

必ずしも普遍的に妥当しない成果もあるが、それを加味すると、大半が諸外国の研究者によって引用されていることは、研究の広がりを示す上で有利な所見であるとかが得られる。ただしこうした引用が、神経科学、分子生物学研究に偏っている可能性もあり、その点はさらに検討したい。

表1⑤は、引用された先の雑誌名のリストである。Sleep, Journal of biological rhythm, chronobiology international, sleep medicine review が上位に来ているのは、睡眠研究の論文引用が多いことを反映している。また表1③に挙げた引用元の雑誌名と比較すると、それぞれ上位10誌のうち5誌が共通しており、掲載された雑誌それぞれ自体に引用された場合が比較的多いことが推測されるが、個々の論文について同一雑誌に掲載されたかまでは検討されていない。いずれにしても、journal of biological rhythm や、sleep medicine review は、これらの雑誌に掲載された引用論文が皆無であるにもかかわらず、それぞれ10回、7回ずつ引用されており、本研究領域の成果論文が広く一般的な医学知見として評価されていることの一端を示している。

3) 終わりに

今年度は研究班の業績評価の一端として発表論文のうち英文論文の件数、内容、被引用の実績について検討を加えた。昨年度の研究報告書に記したように、心理・社会的研究では、臨床モデルやシステムの研究を目的とし、それ自体ノイエスを提出すると言うよりは、既存の知見の有効な組み合わせ、活用に取り組んでいる場合がある。また、行政的課題と結びつき、政策提言、立案的な研究を目指している場合もある。

そうした事情を考えると、比較的英文論文数は多いといえるかもしれない。しかしその内実を子細に検討すると、被引用回数の多い論文は睡眠研究に集中している。それ以外の研究班では、本来の研究課題に沿った英文論文を作成し、かつ被引用回数の多い雑誌で発表している場合は少ない。

特に、政策提言的な研究は全く英文論文になっていない。

諸外国の研究を見ると、たとえば Lancet, New England Journal of Medicine など、政策的な研究が掲載されている雑誌は少なくない。おそらく一つの問題は、純粋に政策立案的、ないし心理・社会的研究を行っている者の側に、成果を英文で発表し、国際社会に問うという発想が行き渡っていないことが推測される。また研究成果の評価として、医療や政策現場からのフィードバックが重視され、学術論文が必ずしも重視されていない現状もある。今後は、本研究班で今回採用されたような学術評価方法を、この領域の研究者にも紹介し、研究活動の活性化を図るための一つの刺激にすることが求められていよう。

また同時に、政策貢献などの業績を適切に数値化し、評価する方法の検討開発も必要と思われる。

表1-①どの分野の論文が引用されているか？

被引用回数	分野	成果から出版された論文数	平均被引用回数
140	NEUROSCIENCES & BEHAVIOR	23	6.09
46	MOLECULAR BIOLOGY & GENETICS	1	46
43	PSYCHIATRY	7	6.14
33	NEUROLOGY	6	5.5
22	PHYSIOLOGY	3	7.33
20	CLINICAL PSYCHOLOGY & PSYCHIATRY	9	2.22
15	GENERAL & INTERNAL MEDICINE	1	15
15	MEDICAL RESEARCH, GENERAL TOPICS	1	15
7	PSYCHOLOGY	3	2.33
3	NO CATEGORY	1	3
2	ENDOCRINOLOGY, METABOLISM & NUTRITION	1	2
2	ENDOCRINOLOGY, NUTRITION & METABOLISM	1	2
0	REHABILITATION	1	0

表1-②どの雑誌に載った論文が引用されているか？

被引用回数	掲載紙	成果から出版された論文数	平均被引用回数
51	NEUROSCI LETT	6	8.5
46	EMBO REP	1	46
33	SLEEP	5	6.6
23	PSYCHIAT RES	3	7.67
21	CHRONOBIOL INT	2	10.5
18	PSYCHIAT CLIN NEUROS	7	2.57
15	JAMA-J AM MED ASSOC	1	15
10	INT J METH PSYCH RES	1	10
9	BIOL PSYCHIAT	1	9
8	J AFFECT DISORDERS	1	8
7	NEUROSCI RES	1	7
3	AUTISM	1	3
3	CLIN NEUROPHARMACOL	1	3
3	CLIN NEUROPHYSIOL	1	3
3	J OCCUP HEALTH	1	3
3	PSYCHOL REP	1	3
2	J CLIN ENDOCR METAB	1	2
2	PSYCHOL MED	1	2
1	J APPL PHYSIOL	1	1
1	J AUTISM DEV DISORD	1	1
1	NEUROPSYCHOPHARMACOL	1	1
0	AM J PSYCHIAT	1	0
0	BRAIN DEV-JPN	1	0
0	J DEV PHYS DISABIL	1	0

表1-③どの機関の関わった論文が引用されているか？

被引用回数	成果から出版された論文の著者の所属機関	成果から出版された論文数	平均被引用回数
240	NCNP	21	9
106	Shiga Univ Med Sci	10	10.8
89	Akita Univ	9	9.89
74	Saitama Med Sch	6	12.33
65	Fujita Hlth Univ	4	16.25
63	Juntendo Univ	4	15.75
63	Tokyo Womens Med Coll	3	21
46	Kazusa DNA Res Inst	1	46
34	Kohnodai Hosp	4	8.5
28	NIMH	4	7
25	Harvard Univ	2	12.5
17	Kyowa Hosp	1	17
17	Musashi Hosp	2	8.5
16	Natl Canc Ctr	2	8
16	Tokyo Med & Dent Univ	2	8
14	Nagoya City Univ	2	7
12	Gifu Prefecture Ctr Hlth Examinat & Hlth Promot	1	12
11	Natl Publ Hlth Inst	2	5.5
11	Okayama Univ	2	5.5
10	Brown Univ	1	10
10	Chedoke McMaster Hosp	1	10
10	Kumamoto Univ	3	3.33
10	Max Planck Inst Psychiat	1	10
10	Minist Justice	1	10
10	Natl Inst Psychiat Ramon de la Fuente	1	10
10	Prague Psychiat Ctr	1	10
10	Tech Univ Dresden	1	10
10	Trimbos Inst	1	10
10	Univ London	1	10
10	Univ Michigan	1	10
10	Univ Sao Paulo	1	10
10	WHO	1	10
9	Hiroshima Univ	1	9
9	Nihon Univ	3	3
9	Showa Univ	1	9
8	Kyoto First Red Cross Hosp	1	8
8	Nagoya Univ	1	8
8	Niigata Univ	1	8
6	Aomori Prefectural Mental Hlth & Welf Ctr	1	6
6	Div Hlth & Welf	1	6
6	Japan Soc Promot Sci	1	6
6	Keio Univ	1	6
6	Minist Hlth & Welf Japan	1	6
5	Yokohama City Univ	1	5
3	Rutgers State Univ	1	3
3	Univ Med & Dent New Jersey	1	3
3	Univ Penn	1	3
3	Univ Tokyo	5	0.6
3	Yokohama Rehabil Ctr	1	3
2	Univ Occupat & Environm Hlth	1	2
1	Dokkyo Univ	1	1
1	Gifu Univ	1	1
1	Kyorin Univ	1	1
1	Natl Inst Ind Hlth	1	1
1	Osaka Univ	1	1
1	Univ E Asia	1	1
0	Kitasato Univ	1	0
0	Musashi Clin Mental & Sleep Disorders	1	0
0	Senshu Univ	1	0
0	Shinshu Univ	1	0
0	Tokyo Gakugei Univ	1	0

表1-④どの国で引用しているか？

論文数	国(著者の住所)
65	USA
46	Japan
16	Germany
14	Netherlands
12	England
10	Canada
9	France
7	Switzerland
6	Belgium
6	Israel
5	Argentina
5	Italy
4	Brazil
4	Peoples R China
4	South Africa
4	Sweden
3	Australia
2	Austria
2	Finland
2	Scotland
2	Singapore
2	South Korea
2	Spain
2	Taiwan
1	Cameroon
1	Colombia
1	Czech Republic
1	Greece
1	Iran
1	Kuwait
1	Nigeria
1	Norway
1	Poland
1	Russia
1	Thailand
1	U Arab Emirates

表1-⑤どの雑誌で引用しているか？

論文数	雑誌
13	SLEEP
12	PSYCHIAT CLIN NEUROS
10	J BIOL RHYTHM
7	CHRONOBIOL INT
7	SLEEP MED REV
4	INT J GERIATR PSYCH
4	NEUROSCI LETT
3	AM J PHYSIOL-REG I
3	J AFFECT DISORDERS
3	J PINEAL RES
3	JAMA-J AM MED ASSOC
3	NEUROENDOCRINOL LETT
2	ANN MED
2	CNS SPECTRUMS
2	CURR BIOL
2	INT J METH PSYCH RES
2	J AM GERIATR SOC
2	J APPL PHYSIOL
2	J CLIN ENDOCR METAB
2	J EPIDEMIOL
2	J OCCUP HEALTH
2	J SLEEP RES
2	LANCET
2	MED CLIN N AM
2	NATURE
2	NEUROLOGY
2	NEUROPSYCHOPHARMACOL
2	NEUROSCI RES
2	NEUROSCIENCE
2	P NATL ACAD SCI USA
2	PSYCHIAT RES
2	SEMIN NEUROL
1	ACTA BIOCH BIOPH SIN
1	AGEING RES REV
1	ALCOHOL
1	AM J EPIDEMIOL
1	AM J GERIAT PSYCHIAT
1	AM J IND MED
1	AM J MED GENET B
1	AM J PREV MED
1	ANN PHARMACOTHER
1	ANNU REV GENOM HUM G
1	ANNU REV PSYCHOL
1	ARCH PEDIAT ADOL MED
1	ARCH SEX BEHAV
1	BEHAV NEUROSCI
1	BIOCHEM J
1	BIOL CHEM
1	BRAIN COGNITION
1	BRAIN RES REV
1	BRAZ J MED BIOL RES
1	BRIT MED J
1	CAN J PUBLIC HEALTH
1	CANCER EPIDEM BIOMAR
1	CELL MOL NEUROBIOL
1	CELL SIGNAL
1	CESK PSYCHOL
1	CHEST
1	CLIN ELECTROENCEPHAL
1	COMMUNITY DENT ORAL
1	COMMUNITY MENT HLT J

論文数	雑誌
1	CURR OPIN GENET DEV
1	DEV MED CHILD NEUROL
1	ENCEPHALE
1	EPILEPSY BEHAV
1	ETHIOPIAN MED J
1	EUR NEUROPSYCHOPHARM
1	EUR PSYCHIAT
1	EUR RESPIR J
1	HUM MOL GENET
1	HYPERTENSION
1	IND HEALTH
1	INT J PSYCHIAT CLIN
1	J AM ACAD CHILD PSY
1	J CHILD PSYCHOL PSYC
1	J CLIN PHARM THER
1	J CLIN PSYCHOPHARM
1	J COUNS PSYCHOL
1	J DEV BEHAV PEDIATR
1	J GERIATR PSYCH NEUR
1	J HUM GENET
1	J NEUROBIOL
1	J NEUROENDOCRINOL
1	J NEUROL NEUROSUR PS
1	J OCCUP ENVIRON MED
1	J PSYCHIAT RES
1	J ROY SOC MED
1	J SEX RES
1	J THEOR BIOL
1	JPN J PHYS FIT SPORT
1	KIDNEY INT
1	LANCET NEUROL
1	LIFE SCI
1	METHOD ENZYMOL
1	MOL CELL BIOL
1	NAT REV NEUROSCI
1	NEUROPSYCHOBIOLOGY
1	NICOTINE TOB RES
1	NURS CLIN N AM
1	OCCUP MED-OXFORD
1	PATHOL BIOL
1	PERS INDIV DIFFER
1	PRIMARY CARE PSYCHIA
1	PROG UROL
1	PSYCHIAT GENET
1	PSYCHOL ASSESSMENT
1	PSYCHOL MED
1	PSYCHOPHARMACOLOGY
1	PSYCHOTHER PSYCHOSOM
1	REV NEUROL-FRANCE
1	REV NEUROLOGIA
1	REV PANAM SALUD PUBL
1	REV PHYSIOL BIOCH P
1	SCAND J CLIN LAB INV
1	SCAND J PRIM HEALTH
1	SLEEP MED
1	SOC PSYCH PSYCH EPID
1	SOC SCI MED
1	SPORTS MED
1	ZH NEVROPATOL PSIKH

平成17年度厚生労働科学研究補助金(こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

-こころの健康研究のありかたに関する研究-
筋研究のありかたに関する研究

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年度までに終了した84課題の主任研究者による自己評価及び成果から出版された論文の収集を行った。

C.研究結果と考察

1) 学術的観点からの評価

いずれも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と治療法の開発に関する課題である。

a) 戸田達史、清水輝夫、西野一三

日本人に特異的におお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3kb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、日本ではマイルドの変異が起きたために日本のみに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。Fukutinには糖転位酵素活性はなく、N端に

ある膜貫通ドメインを介してPOMGnT1と結合するGolgi体膜蛋白質である。FukutinはPOMGnT1と複合体を形成し、 α DGのO-mannosylglycan合成の第二段階に関与するmodulatorと推定される。Largeも同様と考えられる。

b) 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 -SGP及び γ -SGP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 -SGPにおいてSGCの消失を防ぐ方法を開発し、 α -SGPの消失は γ -SGPによってreplace出来る事を証明し、筋症状を完全に回復させる事に成功した。

c) 清水輝夫

FCMDの原因遺伝子産物Fukutinの生理機能について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 β 2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の糖鎖形成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 α -ジストロフィノパチーと結論した。WWSも同様の疾患と思われる。

d) 武田伸一

筋衛生細胞を静止期に於いて **fresh** な状態で選択的に単離が可能となった。また、骨格筋以外、特に骨髄由来の幹細胞が再生筋に遊走する事、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8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。特に我々日本人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育法の進歩により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。ここ1, 2年の間に **mini-dystrophin gene** を用いた遺伝子療法は臨床応用されるであろう。この意味から見通しは明るいと見えよう。

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、ミオパチーの研究は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**、遺伝子産物の **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 **Large** と共に **POMGnT1** と **colocalize** する事も明らかとなった。

2) 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、筋力の回復に成功した。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為には **AAV** ベクターの改良、たとえば **AAV-7,8** を用いるなど、いくつかの **barrier** を越させなければならない。

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) 日本に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 (**FCND**) の分子病態の解明、治療法の確立

2) 筋ジストロフィーに対する治療法の確立、遺伝子治療法の確立、幹細胞を含む細胞治療法の開発、薬物療法、たとえば **myostatin** の **block** などである。これらの課題に対し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