

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のあり方に関する研究

平成18年度

総括・分担研究報告書

平成19（2007）年3月

主任研究者 久野 貞子

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のあり方に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

- 主任研究者 久野 貞子 (国立精神・神経センター武蔵病院)
- 分担研究者 杉田 秀夫 (国立精神・神経センター)
- 金 吉晴 (国立精神・神経センター精神保健研究所)
- 山村 隆 (国立精神・神経センター神経研究所)
- 功刀 浩 (国立精神・神経センター神経研究所)
- 有馬 邦正 (国立精神・神経センター武蔵病院)

目 次

I. 総括研究報告

こころの健康科学研究のあり方に関する研究	1
----------------------------	---

II. 分担・協力研究報告

神経疾患の病態研究のあり方に関する研究	8
神経疾患の基礎研究のあり方に関する研究	10
精神疾患の生物学的研究の方向性に関する研究	13
精神医学における心理・社会学的研究のあり方に関する研究	22
筋研究のあり方に関する研究	28
死後脳の研究利用のあり方について： 欧州のブレインバンクの運営状況の検討	31

I . 総括研究報告書

こころの健康科学研究のあり方に関する研究

主任研究者 久野 貞子

総括研究報告書

こころの健康科学研究のあり方に関する研究

主任研究者 久野 貞子 国立精神・神経センター武蔵病院 副院長

A. 研究の目的

本研究の目的は、現在までの「こころの健康科学」研究事業において採択された研究課題の成果を総括し、今後の研究のあり方を検討することにある。

B. 研究方法

初年度は、それまでに終了した研究課題について、主任研究者自身による自己評価を依頼し、それらをまとめた。2年度は客観的に評価する指標のひとつとして出版された研究論文の数とその引用回数を用いて検討した。最終年度である本年は、過去2年間の結果を基に、①神経疾患の病態に関する研究 ②神経疾患の基礎研究 ③精神疾患の生物学的研究 ④精神医学における心理・社会学的研究 ⑤筋疾患の病態と治療に関する研究の分野別にレビューを行い、今後の研究の方向性、今後取り組むべき課題についての提言を行った。

C. 研究成果

1. 神経疾患の病態研究のあり方に関する研究

1.1. 今後の研究の方向性

家族性パーキンソン病の遺伝子探索研究の他に、家族性ALS研究に関連して、変異SOD1を導入したトランスジェニックラットによる動物モデルの開発研究など今後の孤発性神経変性疾患の研究に新規の発展が期待できる優れた研究成果が得られている。医学・医療への貢献度という観点からは、疾患の治療が最大の関心事である。

例えば神経変性疾患の中では最も治療方法が開発されたパーキンソン病においても、薬物により病態の進行を遅延させることは可能であるが、完全な治癒を見ることは、現況では不可能である。ALSなど他の神経変性疾患では、現在、病態の進行を遅延させることすら、困難と考えられる。その意味では、神経変性疾患の研究の医学・医療への貢献の現状は必ずしも満足すべき状態とはいえない。

1.2. 今後取り組むべき課題

神経疾患の病態研究課題から得られた論文の被引用回数は、脳科学・こころの健康科学研究の分野の中では最多であり各研究課題自体は優れたものが多かったが、今後は家族性パーキンソン病や家族性ALS等から得られた遺伝子探索研究の成果を、疾患の大多数を占める孤発性の変性疾患の発生機序の解析に取り入れることが課題の1つと考えられた。

2. 神経疾患の基礎研究のあり方に関する研究

2.1. 今後の研究の方向性

第二次世界大戦以前の神経疾患研究は、主に症候学、病理学、電気生理学などに大きく依存していた。しかし、戦後は、生化学、薬理学、分子生物学、遺伝学、免疫学などの方法論が導入されて研究の幅が広がり、疾患の本質に迫るような研究成果が上がって来た。従来の枠組みにとらわれることなく、新しい方法論を貪欲に導入しようという研究をrespectし、若い研究者が比較的短時間

のうちに研究のアイデアを検証できるような支援体制を構築することが重要である。

ヒトのゲノム構造が解明されて以来、解析の対象になる分子の種類が飛躍的に増大し、科学のスタイルが大きく変化した。MD と PhD の有機的な共同作業、研究者と企業との共同研究、あるいは神経科学者その他の分野の研究者との交流が非常に重要と考えられる。

これからの研究の方向性は、1) ヒトの病態を正確に把握するところから出発し、2) 病態に関連する分子の機能を明らかにし、3) それを標的とした治療薬を開発する、という総合的研究に向かうべきである。MD と PhD が共同で行う先端的な研究が今後の方向性としては重要であり、それらは限られた資源を有効に使う方策として、躊躇することなく採用されるべきであると考えられる。

2.2. 今後取り組むべき課題

縦割りの学問分類では、神経、免疫、内分泌はそれぞれ独立した生体統御システムとして処理されているが、神経と免疫、免疫と内分泌、内分泌と神経には双方向性の交流があることが、近年強く認識されるようになった¹⁾。例えば、インターフェロンを投与されている患者において、精神機能や生理周期の変調が見られることは、免疫制御蛋白が、神経機能や内分泌にまで影響を及ぼすことを意味している。今後は、神経・免疫・内分泌を統合的に調べる研究や、システム間のニッチを埋めるような学際的研究を進めていかなければならない。

従来は、多発性硬化症に代表される神経免疫疾患は免疫学研究者のフィールド、ALS に代表される神経変性疾患は、神経化学者のフィールドというような線引きがされている。しかし、神経変性疾患の進展において、免疫学的因子や感染因子の貢献する部分は予想以上に大きいことが明らかになっている。ミクログリアの活性化と神経保護、神経変性などの新しい領域を発展させなければならない。

基礎科学の分野では、近年、従来のドグマに訂

正が求められるようになった例も少なくない。例えば、免疫学では、過去 35 年間にわたってもてはやされて来た Th1/Th2 ドグマが最近、揺らぎつつある。このドグマは、ヘルパーT細胞には、Th1細胞とTh2細胞があり、この両者のバランスによって免疫応答や免疫疾患の発症を理解するべきだというものである。しかし、IL-17を産生するTh17細胞という新しいサブセットが発見され、それが従来Th1細胞の役割とされてきた多くの機能を実行する細胞であることがわかった。神経免疫疾患の病態におけるTh17細胞の関与について、今後の研究の進展が期待される。

3. 精神疾患の生物学的研究の方向性に関する研究

3.1. 今後の研究の方向性

これまでになされたわが国の精神疾患の生物学的研究や関連脳科学研究、世界的な研究の流れなどについて検討を行った結果、いくつかの問題点が明らかになり、今後の研究の全体的な方向性として以下の点があげられよう。

① がんや脳血管障害、循環器疾患では日本の論文数は米国について第2位であるのに対し、気分障害では第8位となっており、これは、気分障害だけでなく、精神疾患全般について言うことができる。その要因として、精神疾患の研究に対しては平成9年の「脳科学」以前には大型の研究補助が殆どなされていなかったことが挙げられよう。したがって、わが国の精神医学研究の全体的底上げが必要であり、今後も十分な研究費が必要である。

② 基礎研究では国際的にも非常に高い評価を受けているにも拘らず、臨床研究ではインパクトの高い(引用回数が多い)研究が少ない点が挙げられる。すなわち、生物学的診断マーカーや薬物療法などに関してインパクトの高いエビデンスを発信する研究が非常に乏しい。したがって、医療への具体的な貢献(実用化、保険点数化など)を強く意識した具体的なプロトコルがあり、臨床研究として公式サイトに登録してある研究で

あり、多施設ネットワークを活用した十分なサンプルサイズが十分見込まれる研究を推進すべきである。

精神疾患の生物学的研究を大きく分類すれば、精神疾患の分子基盤の研究、精神疾患のニューロイメージング、精神疾患の神経心理学的／生理学的研究、基礎的な生物学的研究（生体分子の細胞レベルでの機能解析など）、動物モデル、創薬研究、薬物療法などによる生物学的介入研究などに分けられよう。厚生労働科学研究では、学術的価値に加えて医療や厚生労働科学政策への貢献に力点が置かれるべきである点を考慮すると、以下のような研究が推進されるべきであろう。

③ 精神疾患の分子基盤に関する研究としては、患者や健常者・ヒト検体の収集とそれに基づいた臨床研究が推進されるべきである。

④ 精神疾患のニューロイメージングは、技術的進歩が著しく、また、わが国のMRIなどの高価な画像機器の普及率が高いこともあり、推進されるべき研究である。しかし、精神疾患の診断において保険適応されたニューロイメージングはいまだにないことから、やはり医療の現場での実用化を強く意識した研究を推進すべきである。

⑤ 精神疾患の神経心理学的研究や生理学的研究は、病態解明のために重要なアプローチである。多施設がプロトコルを統一してデータを収集し、十分なサンプルのデータベースを構築する研究が推進されるべきである。

⑥ 基礎的な研究であっても創薬を強く意識した研究は推進されるべきである。

⑦ 創薬研究は、製薬企業との連携を要するが、「こころの健康科学」で産学の連携をどこまで推進するべきかについては、今後の検討課題であろう。しかし、薬物療法の臨床試験は、今後この研究事業で推進されるべきであろう。薬物療法の比較試験、未承認薬の医師主導型治験などの臨床研究がサポートされてよいと思われる。

3.2. 今後取り組むべき課題

1) リサーチリソースの構築

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。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。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に加え、研究者の必要に応じて検体を供給できる公的なりサーチリソースの構築が必要である。

2) 生物学的マーカーの確立

脳画像研究や生理学的研究、神経内分泌学的研究、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、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、ないし多施設共同研究が推進されるべきである。また、精神疾患の分子基盤に関する網羅的解析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。

3) 統合失調症ほか主要精神疾患の戦略型研究

上記のように遺伝子研究などによる網羅的解析に加えて、生物学的マーカーの確立が必要であるということを述べたが、これを統合失調症などの主要疾患に関しては戦略型の研究を行って統合的に行うのが効率的であろう。

4) 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、薬物の前臨床試験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、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。このような疾患モデル動物を作成した上で、創薬標的分子を探索する研究や薬物の前臨床試験を含む研究を推進するべきである。

5) 薬物療法などにおける介入研究

日本において臨床研究が遅れていることは再三触れているが、その最たる結果が、海外で用いられているにもかかわらずわが国では未承認となっている薬物が非常に多い点が挙げられる。わが国に導入することに対する強い要望がある薬剤の医師主導型治験、適応外使用がなされている薬剤の適応拡大の治験、抗精神病薬や抗うつ薬など多種の薬物の比較試験、薬物付加療法（たとえば、抗うつ薬のリチウム付加による効果増強作用の検証）などの研究は、臨床に直接役に立つエビデンスとなるため、推進されるべきであろう。

4. 精神医学における心理・社会学的研究のあり方に関する研究

4.1. 今後の研究の方向性

心理・社会的方面からの精神医学・医療研究は、生物学的研究に比べてエビデンスに基づいた知見が乏しく、エキスパートコンセンサスや政策提言に偏る傾向が指摘されていたが、統計的手法に基づいた実態調査、臨床疫学的研究、治療効果研究、生物学的指標との関係を調べる研究が増加しつつあり、今後もその傾向は変わらないと思われる。また患者を対象とした臨床研究という意味では生物学的研究とも共通することであるが、臨床実態に即したガイドライン作成、症状の軽減に留まらない、社会復帰を見据えた支援研究が必要であり、それらの成果に基づいた施策の提言、社会教育が期待される。

4.2. 今後取り組むべき課題

今後取り組むべき研究課題として、各分野ごとに以下のようなテーマが考えられる。

精神保健計画研究

- ・ 施策設計の問題点の早期発見と改善のための、研究精神保健福祉の現況や施策効果についてのモニタリング
- ・ 医療保健現場からの研究ニーズを踏まえた研究課題の抽出
- ・ 医療保健現場の活動を通じた円滑な資料収集を行なうための人材育成
- ・ 医療保健現場と研究所の協力体制のモデル作り
- ・ 一般人口をベースとした疫学調査の推進

統合失調症

- ・ 地域生活を支える生活モデルに根ざした支援法の開発
- ・ サービスを必要とする人が有効な治療・支援を適切に利用するためのサービス普及研究
- ・ 疾患による症状や障害の軽減を超えた、その人らしさの回復(リカバリー)を実現するための総合的支援研究
- ・ 回復を支える社会基盤としての、アンチスティグマ活動に関する研究
- ・ 自己決定権に基づいた医療を推進し、治療コンプライアンスを高め、疾病の認識を高めるための病識研究

気分障害

- ・ 気分障害治療薬臨床開発のための治験の質の向上
- ・ 気分障害研究における多面的な診断方法の開発による、研究対象のサブグループ化と、生物学的マーカーを用いた、より「客観的な診断」の開発
- ・ 多剤併用療法 (Augmentation therapy: 増強療法) の効果の検証
- ・ 難治性うつ病患者 (薬物療法に治療抵抗性の患者) の治療戦略研究
- ・ 希死念慮、高齢、小児、産褥期など、承認審査のための臨床試験 (治験) では対象から除外される患者群についての臨床評価
- ・ 高齢者うつ病の、心理・社会的要因と、脳血管性障害などの身体要因を踏まえた治療研究

ストレス関連疾患

- ・ 心理的要因がその重症化・遷延化に影響する疾患群(各種心身症)における行動科学的, 生物学的解明研究
- ・ 各種疼痛関連性障害の認知心理学的脳機能画像研究
- ・ Endophenotype に基づいた摂食障害罹患感受性遺伝子研究
- ・ 情動ストレスと自律神経系・内分泌免疫系変化に影響する中枢機構の脳機能画像研究
- ・ 遺伝子多型・幼少時期母子関係と思春期以降のストレス関連疾患発症との関連解明を目指したプロスペクティブ研究
- ・ 特異的発達障害
- ・ 認知機能障害自体からの治療アプローチ法の確立を目指した、基礎研究
- ・ 病態診断にもとづいた科学的な治療・対処法の開発研究

児童精神医学

- ・ 学校や地域社会における実施可能な心理教育・治療教育プログラムの開発研究
- ・ 児童の非定型発達に関する基礎科学領域研究

睡眠

- ・ ヒトにおける種々の睡眠障害、睡眠・覚醒リズム障害の疾患感受性遺伝子、責任遺伝子の検索
- ・ 睡眠不足、睡眠負債、交代勤務が、抑うつやヒューマンエラーなど精神身体機能に及ぼす影響の解明
- ・ プライマリケアにおける不眠症者の受療実態、自殺ハイリスク者や精神疾患患者に併存する不眠への誤った対処療法がもたらす損失の評価
- ・ 精神疾患診療の際の睡眠障害管理のあり方
- ・ 長期の睡眠障害がもたらす社会医学的問題、睡眠障害と精神身体疾患との comorbidity の実態調査とその病態生理の解明

司法精神医学

- ・ 心神喪失等医療観察法制度における専門的医療向上のためのモニタリングに関する研究
- ・ 触法精神障害者のリスクアセスメントとリスクファクターに関する研究

- ・ 触法精神障害者の治療プログラムの開発と効果判定に関する研究
- ・ 精神鑑定のあり方に関する研究
- ・ 物質依存および人格障害に対する地域の包括的支援に関する実証的研究
- ・ 触法精神障害者の処遇に関する国際比較研究
- ・ 行為障害に対する治療プログラムに関する研究

社会精神医学

- ・ 精神障害の疫学研究
- ・ 精神障害と自殺との関連研究
- ・ 精神医学的治療の自殺予防効果
- ・ 精神障害の予防・治療に関する臨床研究
- ・ 社会心理的プログラムの効果に関する臨床研究
- ・ 初発統合失調症への介入の効果に関する研究
- ・ 必要病床数に関する研究
- ・ 医療サービスのニーズ研究医療経済的観点からの研究

トラウマ関連障害

- ・ 脳画像、免疫、生理学等の手法を用いた、PTSDの病態生理の解明
- ・ 認知行動療法によるPTSDならびに複雑性悲嘆の治療モデルの開発
- ・ 保健適応となるPTSDの治療薬物がないことを踏まえ、臨床治験の推進
- ・ PTSDの発症、遷延化、回復に関する臨床疫学研究
- ・ 交通事故、犯罪被害、自然災害、虐待、DVなどの、社会的関心の高いトラウマ的出来事に関する、精神健康の実態調査と、被害(被災)集団の効果的支援法の開発
- ・ 一般人口中の、トラウマ、自殺等の精神健康危機とその回復に関する実態調査
- ・ 災害時等の既存のガイドラインの有効性検討と、その基礎データ收拾のためのスクリーニングツールの開発
- ・ トラウマ被害者を対象とした臨床研究に関する倫理的指針の適切性についての研究

自殺

- ・ 自殺の正確な実態に関する調査研究

- ・ 心理学的剖検の実施と普及に関する研究
- ・ 自殺未遂者および自殺者遺族等へのケアに関する研究
- ・ 地域における自殺未遂者・自殺遺族等の支援のための情動的資源整備に関する研究

5. 筋研究のあり方に関する研究

5.1. 今後の研究の方向性

病態研究に関しては、その成果が直ちに疾患の治療、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。

治療に関する研究については筋ジストロフィーに対する根本的治療法を確立することが究極の目的である。細胞移植治療法を移植源として最も有力な筋衛星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 micro-dystrophin gene を用いた遺伝子療法は臨床応用されるであろう。またエクソン・スキッピング法に関しては、諸外国で臨床試験の開始が伝えられている。この意味から見通しは明るいと言えよう。

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、肢帯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 -ジストロ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 に局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、micro-dystrophin を mdx マウスの前脛骨筋に直接注入することによりマイクロ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、たとえば新規の血清である AAV-8 を用いるなど、いくつかの barrier を越さなければならない。また、エクソン・スキッピングについては、従来用いられてきたオリゴヌクレオチドと比較して効率の高いエクソン・スキッピング活性を持つモルフォリノが注目されている。モルフォリノは nuclease による分解を受けず、toll-like receptor の標的ともならないことが知られている。また、水溶性のため経静脈性の投与が可能である。そこで、ジストロフィン欠損に対する治療法として臨床への応用が期待されている。

5.2. 今後の研究の方向性

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 (FCMD) 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、AAV ベクターを用いた遺伝子導入やエクソン・スキッピングを含む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。

D. 考察

現在までの「心の健康科学」研究事業において採択された研究課題の成果を総括し、今後の研究のあり方を検討することを目的とした研究を行った。過去2年間の結果を基に、①神経疾患の病態に関する研究 ②神経疾患の基礎研究 ③精神疾患の生物学的研究 ④精神医学における心

理・社会学的研究 ⑤筋疾患の病態と治療に関する研究の分野別にレビューを行い、今後の研究の方向性、今後取り組むべき研究テーマについての提言を行った。診断・治療にかかわる研究を引き続き推進する上で、多職種・多施設の連携が特に重要であることが示唆された。

E. 文献

なし

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

Ⅱ. 分担・協力研究報告書

平成18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

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-
神経疾患の病態研究のあり方に関する研究

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. 要旨

本研究の目的は、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(こころの健康科学研究事業)の7年間に行われた研究事業において採択された研究課題のうち、神経疾患の病態研究のあり方に関する研究成果を総括し、今後のこころの健康科学研究事業のあり方を検討することにある。初年度(平成16年度)は、それまでに終了した33課題中、回答が得られた23研究課題(70%)について、各主任研究者による研究の自己評価をもとにして領域別にそれらを総括した。次年度(平成17年度)は、発表論文数とその引用頻度を指標として評価した。最終年度の平成18年度は、「こころの健康科学研究—現状と課題—」続編(仮称)に、神経疾患の病態研究分野で優れた業績が見られたパーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症等の神経疾患分野の主たる研究者に分担執筆を依頼し、研究成果のまとめと今後の研究のあり方に関する提言を記載していただき、分担研究者の最終的な総括を加えて発行する。

B. 過去2年間の調査研究のまとめ

初年度(平成16年度)の各主任研究者の自己申告による論文数は英文論文550編(1課題あたり約22.9編)、邦文論文は106編(1課題あたり約4.4編)であった。収集された自己評価のうち、主任研究者の自己評価に対する見解を1)学術的観点からの評価、2)行政的観点からの評価の2項目に分けて検討した。学術的観点からの評価では、総合評価を定量的に実施するために、個々の研究課題のレベルを、評価

者の判断で、「優秀」、「平均レベル以上」、「平均レベル以下」の3段階に分類した。「優秀」と判断された研究課題は29%、「平均レベル以上」が42%、「平均レベル以下」と考えられる課題が29%であった。従って、評価した課題の71%は研究助成に値する研究内容と評価された。さらに、優秀と判断された研究課題が29%に達したという結果は、この領域には優れた研究課題提案が多いことを示唆する。行政的観点からの評価では、上記の学術的観点からの評価と同様に、個々の異なった研究課題を総合的に行政的観点から評価するのは困難である。しかし、難治性の神経変性疾患や免疫異常等が関連する疾患の行政的観点からの評価は、疾患による弊害、困難に対するの対策がどのようになされたかという点に向けられる。その中では、それぞれの分野に見合った成果が得られており、特に家族性パーキンソン病での遺伝子探索から原因蛋白の機能解析において新規の発見が報告されていることは、行政的にも高いインパクトを与えたといえる。平成17年度は、神経疾患の病態研究課題に関して発表された英語論文550編中、Thomson Scientific社が提供する学術文献データベースWeb of Scienceに収録されていた410編の被引用回数を調査した。その結果、引用回数が1-9回の論文が179編と最多であったが100回以上引用された論文も16編あった。引用回数の多いトップ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被引用回数は37回であった。

C. 今後の研究の方向性

家族性パーキンソン病の遺伝子探索研究の他に、家族性ALS研究に関連して、変異SOD1を導入した

トランスジェニックラットによる動物モデルの開発研究など今後の孤発性神経変性疾患の研究に新規の発展が期待できる優れた研究成果が得られている。医学・医療への貢献度という観点からは、疾患の治癒が最大の関心事である。例えば神経変性疾患の中では最も治療方法が開発されたパーキンソン病においても、薬物により病態の進行を遅延させることは可能であるが、完全な治癒を見ることは、現況では不可能である。ALS など他の神経変性疾患では、現在、病態の進行を遅延させることすら、困難と考えられる。その意味では、神経変性疾患の研究の医学・医療への貢献の現状は必ずしも満足すべき状態とは言い難い。

D. 今後取り組むべき課題

今後取り組むべき課題は、神経疾患の病態研究課題から得られた論文の被引用回数は、脳科学・こころの健康科学研究の分野の中では最多であり各研究課題自体は優れたものが多かったが、今後は家族性パーキンソン病や家族性 ALS 等から得られた遺伝子探索研究の成果を、疾患の大多数を占める孤発性の変性疾患の発生機序の解析に取り入れることが今後の課題の一つであろう。

E. 文献

なし

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18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 疾病研究第六部部长

A.要旨

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、引用回数合計などをもとに成果の総括を行い、今後の研究についての提言を行った。1) 疾患病態の正確な把握、2) 病態関連分子の機能解析、3) 当該分子を標的とした治療法開発、を系統的に進めるような研究体制が望ましく、MDとPhDの有機的な連携が強く求められる時代になったと言える。

B.過去2年間の調査研究のまとめ

英語論文数はプロジェクトにより大きな開きがあったが(6-61編)、論文数の多いプロジェクトの中には、症例報告や提案プロジェクトと関連のない論文を含めている例も見られた。同様に論文の平均被引用回数にも大きな開きがあり、インパクトのある論文を多く発表している研究者と、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。

こころの健康科学は、本来、優秀な個人研究者が独自のアイデアで行う先端的な研究を補助するという性格が強調されていた。しかし、グループ研究としての性格が強い例も見られた。その中には、研究代表者自身のメインプロジェクトは低調でも、分担研究者のサイドプロジェクトで点数を稼いでいる例もあった。

20回以上引用されている論文数は全体の20%であった。発表された論文を引用している雑誌は、学会誌(スタンダードジャーナル)や中堅誌が多かった。

全体に堅実な成果が上がっていることが確認されたが、トップジャーナルで話題になるようなインパクトの高い大論文を増やす努力は継続する必要がある。

C.今後の研究の方向性

第二次世界大戦以前の神経疾患研究は、主に症候学、病理学、電気生理学などに大きく依存していた。しかし、戦後は、生化学、薬理学、分子生物学、遺伝学、免疫学などの方法論が導入されて研究の幅が広がり、疾患の本質に迫るような研究成果が上がって来た。歴史の教えるところに従えば、従来の枠組みにとらわれることなく、新しい方法論を貪欲に導入しようという研究は画期的な成果を産む。そのような研究をrespectし、若い研究者が比較的短時間のうちに研究のアイデアを検証できるような支援体制を構築することが重要である。

ヒトのゲノム構造が解明されて以来、解析の対象になる分子の種類が飛躍的に増大し、科学のスタイルが大きく変化した。これまで耳にしたこともない分子の名が、基礎研究の場で連呼され、臨床医の片手間の研究では追いつかない状況になっているという面は否定できない。一方で、単一分子の研究にはまり込んだ基礎研究者に、自らの発見の臨床的意義や実用的な価値を適切に評価できていない例が多いのも真である。MDとPhDの有機的な共同作業、研究者と企業との共同研究、あるいは神経科学者と他の分野の研究者との交流が、今日ほど重要になったことは、未だかつてないかもしれない。

技術的な進歩により、単一細胞の分離や、遺伝子や蛋白発現の網羅的解析が容易になった。また、特定の遺伝子を欠損するマウスの作成技術も洗練され、遺伝子改変マウスの作成を企業に委託することも可能になっている。コンピュータに強い若手研究者に頼れば、病態で鍵を握る遺伝子を標的とする治療薬を *in silico* で同定することも可能になった。これからの研究の方向性は、1) ヒトの病態を正確に把握するところから出発し、2) 病態に関連する分子の機能を明らかにし、3) それを標的とした治療薬を開発する、という総合的研究に向かうべきである。

1) の部分は、もともと時間と研究資源を必要とする部分であるが、症例に接する MD 研究者が活躍する場はここにある。技術員を自由に使える環境を整えれば、優秀な MD は大きな成果を上げる。2) と 3) は主に PhD や MD, PhD の活躍する場である。いずれにせよ、1) のプロセスは欠くことができず、病態における役割が不明確なままで、基礎研究に走るような姿勢は、神経疾患の基礎研究としては排せられるべきである。また、試験管内実験に終始するような研究も好ましくない。MD の研究グループによる古典的な班研究、ターゲットとする病態や疾患の明らかでない基礎研究も、同様に好ましくない。MD と PhD が共同で行う先端的な研究が今後の方向性としては重要であり、それらは限られた資源を有効に使う方策として、躊躇することなく採用されるべきであると考えられる。

D. 今後取り組むべき課題

従来の縦割りの学問分類では、神経、免疫、内分泌はそれぞれ独立した生体統御システムとして処理されているが、神経と免疫、免疫と内分泌、内分泌と神経には双方向性の交流があることが、近年強く認識されるようになった²⁾。例えば、インターフェロンを投与されている患者において、精神機能や生理周期の変調が見られることは、免疫制御蛋白が、神経機能や内分泌にまで影響を及ぼすことを意味している。今後は、神経・免疫・

内分泌を統合的に調べる研究や、システム間のニッチを埋めるような学際的研究を進めていかなければならない。

従来は、多発性硬化症に代表される神経免疫疾患は免疫学研究者のフィールド、ALS に代表される神経変性疾患は、神経化学者のフィールドというような線引きがされている。しかし、神経変性疾患の進展において、免疫学的因子や感染因子の貢献する部分は予想以上に大きいことが明らかになっている。ミクログリアの活性化と神経保護、神経変性などの新しい領域を発展させなければならない²⁾。

基礎科学の分野では、近年、従来のドグマに訂正が求められるようになった例も少なくない。例えば、免疫学では、過去 35 年間にわたってもてはやされて来た Th1/Th2 ドグマが最近、揺らぎつつある。このドグマは、ヘルパーT細胞には、Th1細胞とTh2細胞があり、この両者のバランスによって免疫応答や免疫疾患の発症を理解するべきだというものである。しかし、IL-17を産生するTh17細胞という新しいサブセットが発見され、それが従来Th1細胞の役割とされてきた多くの機能を実行する細胞であることがわかった³⁾。神経免疫疾患の病態におけるTh17細胞の関与について、今後の研究の進展が期待される。

E. 文献

- 1) Bedoui, S., S. Miyake, R. Straub, von Hörsten, and T. Yamamura: More sympathy for autoimmunity with neuropeptide Y (NPY)? *Trends. Immunol.* 25:508-512, 2004
- 2) Takahashi K, Rochford CD, Neumann H: Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med.* 201: 647-657, 2005.
- 3) Steinman L: A brief history of Th17, the first major revision in the Th1/Th2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat. Med.* 13: 139-145, 2007

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18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.要旨

「こころの健康科学研究事業」における精神疾患の生物学的研究のあり方について検討を行った。平成16年度、17年度は「脳科学」あるいは「こころの健康科学」で既に行われた精神疾患の生物学的研究19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、学術的観点、行政的観点、医学、医療への貢献度について総括し、今後取り組むべき課題について考察した。平成18年度は、主要精神疾患として統合失調症、気分障害、ストレス障害、児童期精神障害(発達障害)、睡眠障害を取り上げ、わが国の研究をリードする研究者の協力を得て、生物学的研究の現状と方向性についてのレビューを行い、平成16年度、17年度の結果と併せて検討し、今後の研究の方向性、取り組むべき課題について以下の提言を行った。①今後も十分な研究費によってわが国の生物学的精神医学研究の全体的底上げが必要である、②これまでは1つないし少数の研究室で行われるオリジナリティーの高い研究に対する研究補助が中心であったが、今後はそうした研究に加えて、医療への具体的な貢献(実用化、保険点数化など)を強く意識した多施設臨床研究に対する補助をしていくべきであること、③精神疾患の分子基盤に関する研究では、公的なバイオリソースの収集、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなどの網羅的解析による系統的解析とその公表の推進、④医療での実用化を意識した、画像や病態生理学的指標(生物学的マーカー)に関する研究の推進、⑤創薬のためのモデル動物の開発と前臨床試験、⑥薬物療法などの生物学的治療法の臨床研究(医師

主導型治験など臨床への実用化を強く意識したもの)、⑦統合失調症などの主要精神疾患では③、④、⑥を効率的に行うために戦略型の研究費によって多施設で大規模な研究体制を作る、などを推進するべきであると考えられた。

B.過去2年間の調査研究のまとめ

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症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も高く評価できる。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「機能的な精神疾患」に分類されるうつ病の「器質的な変化」を同定しようとするもので独創的であり、学術的にも高く評価できる。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的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。