

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。

### C. 今後の研究の方向性

厚生労働科学研究には、研究類型として従来の競争的枠組みである一般公募型のほかに、指定型、戦略型、プロジェクト提案型、若手育成型が整備され、5つの研究類型が設定された。このように研究費を類型化したことは、研究費の目的や想定される成果を明確に位置づけた研究を推進する点で極めて意義深く、今後の方向性の第一のポイントとなる。この点を踏まえたうえで、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 精神疾患によって国民が受ける障害や損失の大きさと対比させると、精神疾患の英文論文数は、かなり少ない。すなわち、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。科学技術立国

としてのわが国の位置にふさわしくないのが現状である。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。これは、これまでの研究費が、1つ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て、薬物療法の臨床試験に代表されるような、多施設で足並みを揃えて実用化に向けたエビデンスを得る研究に対する資金補助があまりなされてこなかったことによると思われる。臨床研究で重要な点は、科学的に妥当なプロトコールのもとで十分なサンプル数を用いて研究することであることは言うまでもない。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ールがあり、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。これは戦略型研究の中でなされるか、プロジェクト提案型の研究補助金が適当であるかもしれない。なお、1つの研究室でできるオリジナリティーの高い研究に対して、一般公募型の研究費によって補助することは、今後もなされるべきである。

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。特に、ゲノム DNA による遺伝子研究、末梢血や死後脳を用いた遺伝子発現研究（トランスクリプトーム）、血漿や死後脳サンプルによるタンパク質（プロテオーム）などによる網羅的解析による診断マーカーや創薬標的の探索を系統的に進めていく必要がある。なお、このような網羅的解析によって得られたデータは、特許などの取得後、公開されるべきであろう。また、これらの研究に用いる試料を系統的に収集し、研究者個人の研究試料としてだけでなく、公的リソースとして位置づけ、広く研究者に活用できる体制にするべきである。つまり、研究によって得られた情報やリソースを、他の研究者も活用できるような形でアウトプットを出す研究は公共性が高く、推進されるべきであろう。
- 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。そのためには、医療に活用できるソフトを開発する、あるいは多施設で同一プロトコール

を用いて、十分なサンプルサイズでエビデンスを求める研究をもっと推進するべきである。

- 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。類型化、予後判定の指標などに有用であるだけでなく、中間表現型として遺伝子研究などの分子基盤の研究にも活用できる。しかし、このようなアプローチにはさまざまな方法があることから、それぞれの研究室がそれぞれ独自の方法で研究を進めている面がある。したがって、こうした研究も、多施設がプロトコー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 学術的にインパクトが高くても、医療に結びつくかどうか不明であるような基礎的研究は、文部科学省の科学研究費補助金などにおいて推進されるべきであろう。しかし、精神疾患の分子基盤として重要な役割を果たしている分子の機能解析などの研究は、基礎的研究といっても臨床研究と有機的につながるものであるし、創薬にもつながる。また、精神疾患モデル動物の開発は、基礎的研究の範疇に入るが創薬にとって非常に重要であるし、モデル動物を用いた薬物の前臨床試験は知的財産確保の点からも推進されるべきであろう。すなわち、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。近年、わが国においては治験の空洞化現象が起きており、海外で使用されているにも拘わらず日本において使用できない薬物が非常に多いし、適応外使用

の問題もある。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。

#### D. 今後取り組むべき課題

##### 1) リサーチリソースの構築

精神疾患の創薬や診断マーカーの開発のためには、精神疾患の分子基盤の研究が必要であることはいうまでも無い。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、今のところブレイクスルーとなる所見が少ないのが現状である。しかし、本研究において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意外に少ないこともあり、これまでに十分な研究費が存在していたわけではなく、むしろその逆であろう。また、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、今後はヒトゲノム全域を網羅する解析が必須である。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、メタボロームなどの解析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。

##### 2) 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（MRI 構造画像、拡散テンソル画像、機能的MRI 画像、NIRS など）や生理学的研究（例えば統合失調症における眼球運動や驚愕反応、事象関連電位など）、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—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、ないし多施設共同研究が推進されるべきである。また、2) 精神疾患の分子基盤に関する網羅的解析（網羅的遺伝子解析、トランスクリプトーム、プロテオーム）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場合でも、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。

### 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。たとえば、多施設で共同し、統合失調症患者を統一プロトコールで治療し、治療への反応性（治療効果、副作用）、画像所見、神経心理学的所見、生理学的所見についてのデータを得て、ゲノムや血漿、血液のRNAなどの試料を採取する。それによって遺伝子研究、トランスクリプトーム、プロテオームによる分子レベルの解析、オーダーメイド医療を目指したファーマコジェネティクス、画像研究、神経心理学的研究、生理学的研究、薬物療法の介入研究（薬物比較試験）、そしてそれらの相互関係に関して一挙に解明してしまうことを意図するものである。これはきわめて質の高いエビデンスを多数得ることになる。このような大規模な研究を行うことは、抗精神病薬に関する CATIE 研究 (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness study) やうつ病患者に関する STAR\*D 研究 (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression trial) にみられるように世界的趨勢であるといえる。

### 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、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、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。これは、わが国における治験コストが高いことや二重盲検プラセボ対照試験がなされていないなどが背景にある。したがって、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。ただし、上記の如くこれを「こころの健康科学」で行うか、「精神・神経疾患委託費」で行うべきかについては議論を要するかもしれない。

## E. 文献

### 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)

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

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

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

### A.要旨

本研究課題は心理・社会的テーマを扱った精神医学研究の動向を展望することである。生物学的については別に展望をされているが、この両者の区別は明確なものではなく、下記に展望されているほとんど全ての分野で、両者が重なり合う研究は少なくない。またそのような研究が増加しつつあることが、最近の特徴であるともいえる。今回、心理・社会的研究と生物学的研究を対比したのは、単に研究対象の相違と言うだけではなく、研究の方法論において、生物学的研究は実験等による仮説の検討を基本とし、研究成果は主として英文の学術論文として発表することが通例であるのに対し、これまでの厚生労働科学研究における心理・社会的テーマを扱った研究班の中には、行政課題に即応したモデルやガイドラインの作成、システムの提言を目的としたために、生物学的研究のような研究ならびに成果発表の方法をとらうとしない場合も散見されていた。心理社会的研究ではRCTのような仮説検証的な方法論を取りにくいことは確かであるが、そのことが直ちに学術的な成果発表を妨げるという訳ではない。それぞれの研究領域ごとに、研究内容について一定の評価基準が存在しており、行政研究や実態調査に関する論文も国際的には多数出版されている。また、コホート研究、臨床疫学研究などは、狭い意味での生物学的研究では得られない貴重な知見を提供するものであり、積極的に学術的な成果発表を行うべきであるし、また事実、こうした主題については比較的活発な発表が行われてもいる。心理・社会研究では、学術的な成果論文以外に、

行政施策に一定の貢献をなし得るようなガイドライン、提言などの作業が求められ、そのための労力も必要とされることは事実であるが、やはり研究者自身の意識として、そうした知的活動の成果を学術的な知見として集積するという意識が若干不足していた可能性は検討されて良い。他方で、世界の精神医学研究では下記のように心理社会的テーマでの研究も活発に展開されており、科学的知見も進歩し、活発な学術的な討論が重ねられている。こうした潮流の中で、一定の学術的貢献を通じて行政的要請にも応えられるような研究課題の系統的な選択ということも、今後の検討事項であるかもしれない。

### B.過去2年間の調査研究のまとめ

今後の「こころの健康科学研究事業」のあり方を検討する一助として、筆者は心理・社会的分野の研究班について、平成9年度から15年度までの報告書内容を検討すると共に、平成17年度報告書については、研究班の研究成果に基づく学術論文の発表数と、論文の引用回数などの質的評価を行った。それぞれの検討結果は、平成16、17年度の本研究班の報告書に掲載してあるが、以下では概要のみ紹介する。

この分野では、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、しばしばその目的は既存の治験を統合した臨床モデルやシステム構築であって、必ずしも学術的なノイエスの追求や論文の刊行ではないという特色がある。他方で積極的に学術論文を発表している研究班もあり、その中にはWHOプロトコルによる世界の複数

地域での精神疾患有病率調査や、自殺未遂例のコホート研究など、重度身体障害者施設の25年にわたる収容児童の経過研究など、日本において他に例のない貴重な臨床データが含まれている。

平成17年の関連文献のレビューでは、英文を含めた論文が着実に発表されている傾向にあり、特に睡眠研究のように実験的手法を含んでいる研究や、国際共同研究の場合に、英文業績が多い傾向がある。他方で、前段で述べたように、行政課題と結びついた性格を持つ研究班の場合は、報告書、ガイドラインの作成が主要な研究成果となっており、学術雑誌への論文掲載は必ずしも多くない場合が見受けられる。

発表論文の総引用回数は最大で46回、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）が20点以上であった論文が2本であった。他方で厚生労働科学研究の全体を見ると、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、総体として引用回数は少ないと言える。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、諸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少ない。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。しかもこれらの雑誌は臨床研究であれば生物学的研究も含んでいる。ただし研究のボーダーレス化が進むなか、心理・社会的な研究と神経科学的、分子生物学的な研究との統合的な研究が増加しつつある。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。

心理・社会的なテーマを持った研究班の中に行政課題と連動した者が多いという事情を考えると、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。

政策提言、ガイドライン、システムの提案などは、確かに行政課題と密接な関係にあるが、このような研究が医学研究として成果発表、論文化の対象にならないかという決してその様なことはない。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・社会的な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。

### C.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。

精神保健計画研究としての政策提言については、少子高齢化の進展、国際競争の激化と経済・産業構造の変化などを背景とした急激な社会変

革に対応した施策や法制度の有効性を検証するために、制度のモニタリング研究を実証的に推進することが必要である。また、施策の基礎資料としても、一般人口をベースとした疫学調査データの充実が必要である。

統合失調症についても、狭い意味での医学的治療の有効性の研究だけではなく、長期にわたる治療の継続、治療のアクセシビリティ、社会的支援の充実、スティグマの軽減、治療コンプライアンスの向上などを含めた、総合的な社会復帰、回復の支援のための研究が必要であり、これらを含めた実証的研究が求められている。アンチスティグマ活動は世界的な課題であり、国際協調も必要とされる。

気分障害については、少子高齢化や自殺問題といった社会的背景との関係も重視し、身近な臨床疑問に対する感性を常日頃から磨いておくと同時に、疫学・生物統計や医療倫理などの専門家との共同作業を推進する必要がある。具体的には、客観的な診断が可能となる生物学的マーカーの開発や臨床研究基盤の整備により、気分障害領域における優れた臨床研究のさらなる推進により、医療サービスの改善が実現することが期待される。

ストレス関連疾患発症については、行動科学的、生物学的手法を取り入れた病態解明研究や発症メカニズム解明研究が求められる。特に遺伝子-環境〈ストレス〉相互作用に着目した研究や脳機能画像研究であるが、特に症候の底部にある測定可能な心理・生物学的因子 (endophenotype など) を研究デザインに取り入れる必要がある。パーソナリティや情動制御不全に関連したストレス・コーピングなどは着目すべき点である。大規模なコホート研究、治療介入によるプロスペクティブ研究が望まれる。

特異的発達障害については、知能が高くても学業成績が上がらない点から、本人が自暴自棄になったりしがちであるため、早期の適切な対応がないと著しく精神健康を損なう。認知機能障害自体からの治療アプローチ法の確立に関しては一段高い病態解明が求められるため、根本的治療法の

確立に備えての基礎研究が進められるべきである。

児童精神医学は、エビデンスレベルの高い治療研究を追求する段階にある。今日増え続けているニーズに対応するためには、個人的な熟達に頼りすぎる研修システムから見直す必要がある。環境要因が大きなポテンシャルを持つ児童青年に対しては、学校や地域社会において実施可能な心理教育・治療教育プログラムの開発も重要である。今日、児童の非定型発達に基礎科学領域研究が高い関心を向けるようになっており、臨床研究の裾野が広がってきた。基礎と臨床の交流を深め、治療的意義のある基礎研究が進展することが期待される。

睡眠と生物リズムの制御機構に関する基礎研究は、家系研究や遺伝子チップ等を用いた網羅的な解析を通じて種々の睡眠障害の疾患感受性遺伝子、責任遺伝子の検索が進められるであろう。臨床睡眠医学の分野では、原発性不眠症、交代勤務、精神疾患に伴う睡眠障害については、頻度が高く社会的影響も大きく、我が国における罹病実態や病態生理に関する研究は未だ不十分であることから、今後の取り組みが求められる。睡眠障害や睡眠不足がもたらす精神身体機能への影響、精神疾患や成人病などのリスク要因としての意味づけ、不眠症者の一般医への受療実態や長期予後などに関する情報が求められている。プライマリ・ケアで治療を受けている不眠症患者の自殺リスク者や精神疾患が見逃され、対症療法を漫然と続けられている実態の調査と対応策の検討が必要である。

司法精神医学のリスクアセスメントは、実際の臨床業務で利用可能な方向に向かっており、介入によって変化する動的因子を可能な限り採用したツールが開発されてきている。また、司法精神医学の研究は、結果が出るまでに長期的なフォローアップを要するが、対象者本人のみならず、国民にも直接影響が及ぶ重要性を有していることから、国が主体的に関与し、研究者をサポートしていくような環境が整うことが望ましい。



社会精神医学では、精神障害に関する疫学研究が活発になる方策を考えるべきである。社会精神医学的観点から、精神障害の予防・治療に関する臨床研究を進める必要がある。わが国では、疫学・生物統計学の専門家が加わり、社会・心理的プログラムの効果を検証する臨床研究はきわめて限られている。精神保健医療政策は、各国ごとで特徴があるが、その特徴を国際的な共通テーマに置き換えて、共通の問題意識から研究を進める必要がある。

トラウマ関連障害では、疾患単位としてのPTSDについて、その病態生理、自然経過と回復過程の解明と治療研究を推進するとともに、PTSD等を生じさせる災害、犯罪被害、事故、虐待等の事例について、被害（被災）者の精神健康と社会適応上の困難を調査し、支援策の有効性を検証する必要がある。また一般人口中の、トラウマや自殺未遂、それらによる死別などの精神健康危機の実態調査と、それらが社会資源に与える影響、回復の過程を明らかにすべきである。また従来、各種のガイドラインが提出されているが、その湯厚生の検討と、その背景として災害時等の基礎データ収集のためのスクリーニング方法を洗練することが求められる。以上の研究を通じて、被害（被災）者を対象とする際の倫理指針については、本人がトラウマ被害を受けていることを考慮して、通常の臨床研究の倫理よりも更に厳密な基準が必要である。

自殺対策では、平成19年6月には政府の自殺対策大綱が閣議決定される見通しであり、自殺の実態把握を推進する必要がある。日本における現在の自殺研究の課題は、実態の数字を正確に収集することである。自殺者遺族等へのケアに関する研究は、地域が主体的に自殺遺族等の支援に取り組むための情動的資源となることが望まれる。

「一般診療科医師によるうつ病患者/自殺ハイリスク者の発見プログラムの開発」では、一般診療科・精神科の連携強化のためのシステムが開発され、実際に活用されることが期待される。

#### D. 今後取り組むべき課題

すべての研究領域を通じて、実証的な疫学的手法による実態の把握、経過と回復、社会適応に関する要因の解明、ガイドラインや施策提言、社会教育などの形での成果還元につながる研究が求められている。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。分野によって個別の課題の細分化の度合いに差があるので、課題の個数は、当該分野の研究の必要性の度合いを反映するものではない。

##### 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るための、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旨と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
- 精神鑑定のある方に関する研究
- 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

#### E. 文献

#### 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

-こころの健康研究のあり方に関する研究-  
筋研究のあり方に関する研究

分担研究者 杉田秀夫 国立精神・神経センター 名誉総長

### A.要旨

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。

今後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。

### B.過去 2 年間の調査研究のまとめ

いずれもデュシェンヌ型及び関連する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

日本人に特異的に多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 3 kb 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、日本ではマイルドな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、 $\alpha$ -ジストログリカン ( $\alpha$  DG) 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、 $\alpha$  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 ( $\gamma$ -SG) の消失が筋繊維崩壊に及ぼす影響を解析した。 $\beta$ -SG 及び  $\gamma$ -SG 欠損マウスを作成し、mdx マウスと交配して、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  $\alpha$ -SG の消失は  $\epsilon$ -SG 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 端に糖転位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 $\beta$ 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  $\alpha$  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  $\alpha$ -ジストログリカンパチーと結論した。WWS も同様の疾患と思われる。

d) 武田伸一

筋衛星細胞を静止期に於いて fresh な状態で選択的に単離することが可能となった。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。

e) 出澤真理

骨髄間質細胞を成長因子のカクテルで処理した後、Notch 遺伝子を一過性に発現させることにより筋細胞に変換できることを示した。しかも、同細胞をジストロフィン欠損モデル動物に移植することにより、ジストロフィン陽性の筋線維と筋再生の要となる筋衛星細胞が出現することを明らかにした。骨髄間質細胞は比較的採取が用意であり、増殖性に富むだけに発展が期待される。

f) 松田良一

抗生剤であるネガマイシンが stop codon を read through する作用を持つことに着眼し、ジストロフィン遺伝子の exon 23 に premature stop codon を持つ mdx マウスに投与してジストロフィンの発現回復を見出した。ネガマイシン自体は薬物として使用する上では制限があるため同様の構造を持つ薬物のスクリーニングを行っている。

g) 松尾雅文

ジストロフィン遺伝子の exon 19 の点変異によりスプライシングの異常を生じていた症例から出発し、エクソン・スキッピングによりジストロフィン欠損の治療ができる可能性に着目した。ジストロフィン欠損骨格筋では膜の透過性の亢進があるのではないかと考えて、アンチセンス・オリゴヌクレオチドの静注により、ジストロフィン遺伝子の exon 20 欠損患者の治療を試みた。

h) 砂田芳秀

カベオリン-3 遺伝子の変異による肢帯型筋ジ

ストロフィーに着目し、変異遺伝子を導入したモデルマウスの作製を行った。次にマイオスタチンの機能抑制によって筋ジストロフィーの臨床型を改善できる可能性を考えて、マイオスタチン機能抑制マウスとカベオリン-3 変異マウスを交配し、筋ジストロフィーの表現型が改善されるとの結果を得た。

### C.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。現在デュシェンヌ型筋ジストロフィーは人工呼吸器等を用いた医療技術の進歩により 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 $\alpha$ 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。

#### D. 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 (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。

#### 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-  
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

分担研究者 有馬邦正 国立精神・神経センター武蔵病院 臨床検査部長

A.はじめに

神経・精神疾患の病態解明と治療法開発に必須の研究資源であるブレインバンクの運営は、欧米に比べて日本では大変遅れている。日本では、精神疾患死後脳バンク、東京都高齢者ブレインバンク、福祉村ブレインバンクが活動しているのみである。一方、大学医学部病理学教室や病院病理部が保存しており、バンクと公称しない剖検脳の施設蓄積 (institutional brain depository) が存在する。また、国立病院機構の病院をネットワーク化した“リサーチリソースネットワーク (RRN)”は日本における唯一の施設蓄積のネットワークとして機能している。

病理臓器および病理標本を管理する自施設での使用は、遺族の同意と「信託 (trust)」の概念をもとに実施できる。しかし、施設外で共同研究に供することを主要な活動とするブレインバンクのためには、インフォームド コンセントからバンク運営の全般にわたる整備が必要である。国内に多数存在する施設蓄積がブレインバンクを公称しないのは、このような事情によると推察される。施設蓄積の情報の把握とネットワーク化が必要である。

ブレインバンクの普及のためには、インフォームド コンセントからバンク検体の精度管理、外部機関への検体提供など全般的な運営システムを確立する必要がある。剖検病理検体をブレインバンクに保存し外部の研究機関に提供することに関する「倫理指針」の策定が望まれる。また、ブレインバンクに関する国民の理解を深めるための啓発活動が必要である。長期的には生前同意登録を導入する事が望まれる。

B. ブレインバンク活動の現状と困難性

ブレインバンクは剖検時に得られた脳組織を凍結保存し、神経変性疾患や慢性精神疾患の病態解明と治療法の開発を目指す研究に提供するための機構である。病理部門担当者が、患者、神経・精神医学領域の臨床担当医と基礎脳科学研究者を結びつける役割を果たす。

神経変性疾患や統合失調症などの慢性神経・精神疾患の治療法の開発には、中枢神経系における分子細胞病理学レベルでの病態機序の解明が欠かせない。近年の神経科学の進歩により、これらの疾患の病態の鍵となる分子が発見されており、培養細胞系、ついでモデル動物を用いて研究が行われている。しかし、ヒトの中枢神経疾患では、疾患の脳組織を用いる研究過程が必須である。慢性神経・精神疾患の研究資源は、脳外科手術組織に比べると死後変化のため質的な制約はあるが、剖検時に得られる脳組織が重要な供給源である。

欧米では、1961年の米国国立神経疾患研究標本バンク (National Neurological Research Specimen Bank) がロサンゼルス退役軍人病院に開設されたのを嚆矢とし、1980年代以降に多くのブレインバンクが創設された[1]。

欧州のブレインバンクの早期の活動は1984年のロンドン神経学研究所に開設されたパーキンソン病協会ブレインバンクであり、更に1985年にオランダ脳研究所 (Netherlands Institute for Brain Research) に開設されたオランダブレインバンクである[2]。1989年にはKing's College Brain Bankが開設された。英国ではMedical Research Council (MRC) が1991年から準備を

開始し、1993年以降MRCの助成によるブレインバンクが組織された[1]。ドイツでは1994年に国家財政でまかなわれるブレインバンクがミュンヘン大学(Ludwig-Maximilians-University)神経病理学研究所に開設された。これらのブレインバンクは、基礎医学研究者に剖検脳組織を提供している。更に、患者本人が生前から「自分の死後に自分の脳を研究に提供する」という意思を表示し登録する「生前同意登録制」が欧米のブレインバンク運営の基盤となっている。

日本でも1990年ごろから大学や病院の神経病理研究部門で凍結脳組織の蓄積が続けられているが、これまで十分組織化されることはなく、ブレインバンクを公称する組織は僅かであり、系統的な作業とはなっていない。また、欧米のブレインバンクネットワークの相当する機構は後述のRRN以外にはない。

これは、日本でブレインバンクを運営する際に必須である、法制度や研究倫理に関する十分な検討と整備がなされていない事が大きな要因である。

### C. ブレインバンク活動の動向

#### 1) ブレインバンク活動とネットワーク化

欧米では、1990年頃以降に多くのブレインバンクが設立され、1992年にバルセロナ大学の神経組織バンクのCruz-Sanchez博士とオランダブレインバンクのRavid博士の呼びかけで、欧州ブレインバンクネットワーク(European Brain Banking Network, EBBN)が形成され西欧諸国のブレインバンクが参加した。このproceedingsはブレインバンク運営技術が網羅されており、現在でも参照する価値がある[3]。

インターネットの発達に伴い、個々のブレインバンクをコンピュータネットワークで連携させるブレインバンクネットワークが形成された。ドイツ国内では教育研究省の予算により、国内9カ所のブレインバンクセンターを連携するドイツブレインネット(BrainNet Germany)が形成された。ドイツブレインネットでは

Parkinson病、Alzheimer病、精神疾患、脳の炎症性疾患などの疾患と健常対照者を対象に患者団体等と協力して脳の収集を行っている。ドイツ国内の9ヶ所のブレインバンクセンターはそれぞれ専門疾患を持って活動しており、ゆるやかなネットワークを形成している。また、Associate Sattelite Centersもある[4]。

2001年3月に、EUの研究費により、ミュンヘン大学神経病理学研究所(Hans Kretschmer教授、ここはドイツのプリオン病研究センターでもある)がコーディネートする欧州ブレインネット(BrainNet Europe)が設立された。ここには欧州の19のブレインバンクが参加している。

欧州ブレインネットは積極的に活動を行っている。2006年5月には欧州ブレインネット主催のブレインバンク国際会議をベニスで開催し[5]、同年9月にサンフランシスコで開催された国際神経病理学会議でブレインバンクのワークショップを企画した。両会議とも欧州だけでなく北米、オーストラリア、日本からブレインバンク運営責任者が集まり技術的課題や倫理課題などの共通する問題を討議した。

欧州ブレインネットの活動は、日本でネットワーク化を行う場合に参考になるので、詳しく記す。

欧州ブレインネットの目的は以下のとおりである。

- ①神経科学の基礎的研究のために質のよい死後脳組織を集め、提供する。
- ②神経・精神疾患の臨床および疫学的側面を取り扱う欧州研究技術開発計画に対して基盤と精度管理システムを提供する
- ③欧州内の神経病理学的診断の標準化
- ④欧州レベルでの神経・精神医学領域の神経病理と臨床診断の標準化の認識を高める
- ⑤網羅的発現解析やプロテオミクスなどの新しい研究技術を用いるヒト死後脳の使用に組織の取り扱い、安全管理、精度管理、倫理問題の標準を開発する
- ⑥神経科学研究者への訓練と研究者の交流
- ⑦最新の情報技術によりネットワーク内でデー



タを交換し、一般市民に情報を提供する

欧州ブレインネットからは2006年から2007年に、アルツハイマー病変の組織学的な診断の研究室間の格差をなくすために17施設が参加した共同研究[6]、7施設による死後脳の保存状態によるタンパクの劣化に関する研究[7]、精神疾患のブレインバンクの運営のためのコンセンサス論文[8]などの運営課題や技術的課題の研究が発表されている。

一方米国でも、PSPブレインバンク（メイヨークリニック ジャクソンビル）、多発性硬化症ブレインバンク（カリフォルニア大学ロサンゼルス校）、発達障害のブレインバンク（Brain and Tissue Bank for Developmental Disorders, メリーランド大学）、自閉症のブレインバンク

（Autism Tissue Program, ニュージャージー州プリンストン）などの疾患ごとのブレインバンクや、ハーバード大学脳組織資源センターなど多くのブレインバンクが運営されている。オーストラリアでは精神疾患と神経疾患を対象とする11のブレインバンクが活動しており、ネットワーク化されている。

## 2) 脳組織の収集と寄託 (donation) の生前登録制度

オーストリアでは病理解剖には同意を必要としないため、高い剖検率を維持している。しかし、オーストリアを除くEUでは剖検率の低下が深刻な問題となっている。剖検率の低下に対して脳のドナープログラムの実施が有効と考えられる。

オランダブレインバンクは早くから生前に献脳の同意を登録する国家によるドナープログラムを開始した。ここでは、①脳の剖検を実施する、②脳組織を医学研究に使用する、③ドナーの病歴を入手する、の3項目について本人と近親者（next-of-kin）の同意を得ている。このプログラムの登録者は1800名である。コーディネーターのRavid博士（2006年に退任）はドナープログラムの説明のために小さな集会の講演を頻回に行ったという。ドイツブレインネットセンタ

一のドナー登録受付も、連邦教育研究省がパンフレットを発行する国家認定のプロジェクトとして実施され、ドナーには登録カードを発行している。患者医師団体と共同したパンフレットが作成されている。オランダもドイツも国家の臓器・組織移植コーディネーターと連携を取っていることが注目される。

医学研究においては非疾患対照例が必要である。ドナープログラムには家族や一般市民などの対照者が参加することから、対照例の確保の点でも意義が大きい。

死後の解剖の実施にいたる時間は法律および他の事項に規制されるため、mRNA解析などの特定の目的には適さないことが起こりうる。基本的に迅速解剖（rapid autopsy）が行われる。オランダブレインバンクでは死後2-6時間以内に実施している。ドイツブレインネットでは、組織提供者の連絡を24時間体制のブレインネットセンター（実際のコーディネーターは病理医）が受け、国内9ヶ所のブレインバンクセンターで剖検している。ブレインバンクセンター以外の最寄の病院に解剖を依頼することもあるという。死後時間は24時間以内、場合によっては48時間以内のことがある。

## 3) 研究使用に関する同意取得と研究倫理上の問題

剖検検体の保存については、過去には遺族へのインフォームド consentが不十分であった時期があった。英国では英国病理学会が2000年に死後の解剖から得られる組織と臓器の保存のガイドラインを作成している[9]。また、1999年にMRCによるヒト組織・細胞の研究使用に関するガイドラインが定められている[10]。

EUでは国により法規制が異なる。遺伝子検査はバンク検体の精度管理の点で重要であるが、剖検の実施とは独立した同意が必要である。オーストラリアのように剖検の実施には同意が要らない国においても遺伝子検査には同意を必要とする。また家族メンバーに対する遺伝カウンセリング体

制が必要である。

臨床情報の収集と保存は必須であるが、個人情報情報は厳重に保存され、情報漏洩のリスクは最小にされなければならない。登録された個人情報の保護はドナー登録制度の運営における新たな課題である。

米国では小児や精神疾患患者の脳の収集には検視局による解剖が重要であると考えられている。しかし、インフォームド コンセントの取得に際しては、遺族間で意見の相違が生じることがあり、問題が生じている。

#### 4) 日本のブレインバンクに関連する活動状況

日本でブレインバンクの名で活動している組織機構のうち、十分な資料を入手することが出来たのは以下の3組織であった。各バンクの特徴を記載する。

精神疾患死後脳バンク：1997年に開始され、福島県立医大神経精神医学教室に事務局を置く。統合失調症などの精神疾患と正常対照者のブレインバンクである。原則として半側を凍結している。患者会や賛助団体との協力関係の元に日本で最初に生前同意登録制を導入した[11]。

東京都高齢者ブレインバンク：東京都老人医療センターと東京都老人総合研究所の協力の下に1999年に創設された。アルツハイマー病、パーキンソン病関連疾患、嗜銀顆粒性痴呆、脳血管障害、正常対照などを含んでいる。原則として半側脳を凍結しており、半側凍結は418例、部分凍結は1518例である。母体は1972年以降の東京都老人医療センターの連続剖検例であり、この時代からのパラフィンブロック脳は6700例である。老人のブレインバンクでは日本で最大であると推測される[12]。

福祉村ブレインバンク：医療法人さわらび会福祉村病院と長寿医学研究所を基盤とする。1990年の開設以来300例の凍結保存があるという[13]。

このほかに、大学医学部病理学教室や病院病理部が保存しており、バンクと公称しない剖検脳蓄積 (institutional brain depository) が多数存

在する。

ブレインバンクに準じる組織として、1997年から国立病院・療養所の神経・筋疾患政策医療ネットワーク参加病院が個々の施設に凍結保存する剖検病理検体をデータベース登録する“リサーチリソースネットワーク (RRN)”を構築してきた。平成16-18年度は精神・神経疾患研究委託費の助成により、国立病院機構11病院が参加して運営された。検体の利用申し込みはRRN参加病院の分担研究者または、RRN事務局(国立精神・神経センター武蔵病院)である。RRNには1249例が登録されており、上位5疾患は、筋萎縮性側索硬化症、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症である。頻度の高い精神疾患・神経疾患をおおむね網羅している。日本ではブレインバンク ネットワークとして機能しているのはRRNのみである[14]。

2006年から実際に脳を使用する研究者の立場から、理化学研究所脳科学研究センターが脳バンク ネットワークの予備的検討を開始した。

剖検検体を医学研究に利用するためには、一般市民のブレインバンクに対する理解を得て、患者団体の協力の下に生前同意登録制のブレインバンクを開始することが必要である。福島県立医大の先駆的な試みにもかかわらず、生前同意登録制は普及しなかった。予備的研究を重ねた上で[15, 16]、2006年に厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業の助成により、「パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づくブレインバンクの構築に関する研究」(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)が発足した。ここでは、認知障害のない方を対象として、「自分の死後に脳をパーキンソン病ブレインバンクに寄託する」という同意の登録を開始する。生前同意登録の普及のために市民公開講座を開催している。これは研究倫理の面で大きな進歩であると考えられる。研究班のホームページ URL は

<http://www.brain-bank.org/>である。

5) 日本におけるブレインバンク運営に関する法的、倫理的検討

a) 法的検討

剖検脳組織はご遺体の一部であり、剖検病理検体である死後脳組織は「死体解剖保存法」と「病理解剖指針」（昭和63年11月7日医道審議会死体解剖資格審査部会申し合わせ）に従って適正に保存され研究に使用される必要がある。しかし、ブレインバンクで行われる、研究を目的に脳を系統的に凍結保存し、管理病院から外部研究機関に提供することは、死体解剖保存法には規定されていない。

病理検体の帰属については、「病理臓器および病理標本は検体由来者や家族から病院長もしくは施設長が信託（trust）を受け、病理医は二者の管理権と使用权を得る。」（日本病理学会倫理委員会報告、2004年）という見解がある[17]。これに従うならば、病理臓器および病理標本を管理する自施設での使用は、「信託」をもとに実施できる。しかし、施設外で共同研究に供することを主要な活動とするブレインバンクのためには、インフォームド コンセントからバンク運営の全般にわたる整備が必要である。

ブレインバンク運営の面から死体解剖保存法を詳細に検討した報告は公刊されていない。

b) 剖検脳を医学研究に使用するための倫理問題の検討

バンク化と研究への使用に際しては十分なインフォームド コンセントが前提となる。研究内容はゲノム解析を含むことから、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を充たしている必要がある。

平成13年4月に施行された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」には、組織バンクと剖検組織を対象とすると考えられる記述があるため、ブレインバンクの運営に際して準拠することが出来る。医学研究への使用を前提とするブレインバンクでは、死体解剖保存法に加えて「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指

針」を充たす必要がある。

しかし、平成13年以前に剖検時に遺族から得た剖検検体の研究使用に関する同意書では、

「死体解剖保存法による病理解剖への同意」、あるいは「ゲノム解析研究を記載しない研究使用に対する同意」による検体が相当数ある。これらの検体は基本的にはその同意の範囲内で使用することは問題がない。しかし、ご遺族に連絡して、ゲノム解析を含む研究に使用するために再同意を得る作業をすることも必要である。

医学研究に関する各種の倫理規範の整備に伴い、インフォームド コンセントの書式は改訂されてきた。RRNの同意書書式では、死体解剖保存法に従った病理解剖への同意、DNA診断に関する同意、医学研究使用に関する同意、の3項目に分かれている。これは遺族の同意の範囲について選択肢を広げる点で有意義であるが、署名する箇所が増え煩雑となる。

剖検実施施設外で共同研究に供することを主要な活動とするブレインバンクのためには、インフォームド コンセントからバンク運営の全般にわたる整備が必要である。国内に多数存在する施設蓄積がブレインバンクを公称しないのは、このような事情によると推察される。近年の剖検数の減少に伴い、一施設では研究に必要な症例数を確保できないことが予想される。施設蓄積の把握とネットワーク化が必要である。

また、検体を研究に使用する側では、剖検組織に対する尊厳の念を持った取り扱いが必要であることを周知徹底する必要がある。

6) ブレインバンクに関する国民の理解の推進と啓発活動

患者の死亡に際して、死因の解明と疾患の診断を主目的とする病理解剖の承諾が得られるかどうかは、「医師-患者の信頼関係」が出発点である。しかし、不特定の医学研究使用や他施設との共同研究に使用することへの同意は、「医師-患者の信頼関係」をはるかに超えた事態である。バンク運営者側の十分な説明と、ご遺族のバンクの意

義についての正しい理解があって初めて研究使用の同意を得ることが出来る。

患者死亡時には遺族は悲しみにくれており、バンクについての正しい理解を得ることが必ずしも容易ではない。そこで、平素からの一般国民に剖検の重要性と医学研究のためにブレインバンクが必要であることを理解していただく啓発活動が必要となる。

また、バンク活動を推進するには生前同意登録制を導入することが良いと考えられる。[15, 16]

#### D. 日本でブレインバンクを活発に運用させるための課題

##### (1) 法的課題, 倫理的課題

死後脳を医学研究に使用するためには、現行法である死体解剖保存法を厳守する必要がある。死体解剖保存法は、「医学の教育または研究に資することを目的とする」とされているが、ここに記された「研究」活動がブレインバンクにおける系統的な脳の凍結保存とこれを用いた研究を想定しているとは考えにくい。そのため、ブレインバンクをどのように運営することが死体解剖保存法に従った運営であるのか、必ずしも明確ではない。

ブレインバンクでは、脳組織提供者（患者様本人と遺族）の篤志に報いるために、多くの医学研究者に検体を提供し、医学研究を推進し、治療法の開発を早期に実現することが目標とされる。しかし、剖検脳組織はご遺体の一部であり、礼意を失しない取り扱いが必要とされている。従って、剖検脳組織を医学研究に用いる研究者に、「礼意を失しない取り扱い」を周知徹底させる必要がある。

生前からの同意による献脳同意登録制の導入は、ブレインバンクの運営において多くの点で改善となる。死後同意に比べて研究参加の自律性の点で望ましい、本人同意を得ることにより他施設からの臨床情報の提供を得やすい、ドナー登録により剖検率の低下を補うことができる、非疾患対照例を入手することができる、などである。オラ

ンダとドイツでは献脳同意登録は国家事業として行われたため普及したと考えられる。

ブレインバンクでは、保存された検体の精度管理が欠かせない。新しい疾患の発見あるいは独立に伴い、保存検体を再検査し、診断・分類を更新する作業が常に必要である。遺伝子診断・解析を含む精度管理のための検査は必須である。更に、診療情報や個人情報の管理も重要な課題である。

ブレインバンクが一般国民だけでなく病理学研究者の間でもまだ十分浸透していないこと、ブレインバンクの管理運営システムを整備・確立することが必要である。この複合的な課題を解決するためには、「死後の病理検体を医学研究のために保存し研究に使用する際の法的・倫理的指針」が策定されることが望まれる。

##### (2) 財政的課題

国家の財政支援により運営経費を得てブレインバンクが設立されていることが多い。欧州諸国ではブレインバンク活動が軌道に乗っている現在は運営経費の支援が縮減される傾向にあり、運営経費の確保は重要な課題となっている。ブレインバンクは科学研究水準維持のために必須の研究基盤整備であること、法的倫理的課題を伴う計画であることから国家の保証が必要であること、など戦略的な位置づけをもって取り組む必要がある。

ブレインバンクの安定した運営のためには、国あるいは研究・保健行政を掌握する機関が主導する国家の戦略的プロジェクトとして献脳同意登録制度を導入し、国が運営経費を負担する24時間体制のブレインバンクセンターの運営、複数の地域ブレインバンクの設立が必要である。

##### (3) その他の問題

ブレインバンクにおける感染防御体制（HIVやプリオン病など）の樹立が重要な課題となっている。

#### E. 文献

1. 新井信隆ほか. 日本神経病理学会ブレインバンク検討委員会 調査報告書 諸外国のブレイン