

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、アンチステイ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
- 長期の睡眠障害を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

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

Ⅱ. 分担・協力研究報告書

杉田分担研究班

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-

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.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合成の第二段階に参与する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言えよう。

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ぬ。

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

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-

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.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有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言えよう。

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

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-

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、 α -ジストログリカン (α 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、 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 (γ -SG) の消失が筋繊維崩壊に及ぼす影響を解析した。 β -SG 及び γ -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 α -SG の消失は ε -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 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 -ジストログリカ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、諸外国で臨床治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ためには 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

Ⅱ. 分担・協力研究報告書

有馬分担研究班

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整備に関する研究の現状と課題

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

研究要旨：精神神経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日本における現状を調査研究した。研究方法：日本でブレインバンクを公称している機構と、日本神経病理学会など関連学会のブレインバンクに関する活動を調査した。結果：資料を入手できたブレインバンクは、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であった。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）”を類似組織として検討した。インフォームド・コンセントの書式は、ゲノム解析研究への使用を明示していた。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組織レポジトリ（institutional brain repositories）が多数存在すると推測される。病理臓器および病理標本を管理する自施設での使用は、「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 institutional brain repositories 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。institutional brain repositories の情報の把握とネットワーク化が必要である。まとめ：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運営の全般にわたるシステムを確立する必要がある。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しい。

A. 研究目的

中枢神経系における病態機序の解明が欠かせない。

神経変性疾患、神経難病、および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

近年の神経科学の進歩により、これらの疾患に関与する可能性のある多数の分子が発見されてい

る。一部の疾患ではモデル動物が開発され、病態解明を目指した研究が行われている。

しかし、ヒトの中枢神経疾患では、実際に病気になった脳組織を用いる研究過程が欠かせない。慢性神経・精神疾患の研究資源は、剖検時に得られる脳組織が実質的には唯一の供給源である。欧米では1980年代以降多くのブレインバンクが活動しており、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年ごろから神経病理担当者が脳組織の凍結保存作業を営々と続けてきたが、これまで十分に組織化されることがなかった。その結果、日本にはブレインバンクに相当する機構はわずかし活動していない。

本研究は日本でブレインバンクを運営する際に必須である、倫理面に十分配慮したブレインバンクの運営方法とシステムを調査研究することを目的とする。

B. 研究方法

日本でブレインバンクの名称のもとに活動しているバンクを調査研究した。また、日本神経病理学会など関連学会のブレインバンクに関する

活動を調査した。

C. 研究結果

1. ブレインバンクのバンキング活動に関する調査

(1) 日本でブレインバンクの名で活動している組織で、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¹⁾。

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²⁾。

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³。

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組織レポジトリ（institutional brain repositories）が多数存在する。

（2）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。RRNには1074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。

（3）関連学会の調査

日本神経病理学会では1997年にブレインバンク検討委員会を設置し諸外国の運営状況を調査した。その後、ブレインバンク実施委員会が設置され、インフォームド・コンセントの雛形を提示した。また、ブレインバンクの精度管理の基盤である神経病理診断基準の提示を決定した。

2. 研究使用のためのインフォームド・コンセ

ントに関して

剖検脳組織はご遺体の一部であり、死体解剖保存法に従って適切に保存される必要がある。また、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研究を含むことから、「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。

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ともゲノム解析研究を特定して同意を得ており、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に対応している。東京都高齢者ブレインバンク、福祉村ブレインバンクとも病理解剖と研究使用について一括して同意署名する書式であった。

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。

3. ブレインバンクの研究活動

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とも、バンク組織自体で研究活動を行っている。また、東京都高

年齢者ブレインバンクと福祉村ブレインバンクでは、倫理審査の上で共同研究の形で他施設にバンク化された検体を提供していた。RRNでも同様な共同研究活動が行われていた。

D. 考察

1. ブレインバンクのバンキング活動に関して

バンキング活動は各施設で活発に行われていた。各バンクの保管する検体は、精神疾患、老年期脳障害、精神・神経疾患などそれぞれ特徴があった。

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⁴。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。

国内に多数存在する institutional brain repositories 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。

institutional brain repositories の把握とネットワーク化が必要である。

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、バンク固有の研究活動であると考えられる。

2. 研究使用に関するインフォームド・コンセントに関して

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。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ことから、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」を充たすインフォームド・コンセント書式が既に準備されている。

しかし、平成13年以前の同意書では、「死体解剖保存法による病理解剖への同意」(いわゆる「C群試料等」に該当)、あるいは「ゲノム解析