

研究者氏名：岡村均

研究課題名：生体リズム発振機構とリズム障害の分子基盤に関する研究

継続年数：3 年

### 1. 研究成果の概要

1997-1998年哺乳類時計遺伝子 mPer1, mPer2, mPer3, mTim をクローニングし、生体リズム研究に、初めて分子生物学の導入を可能とした。これ以来、我々は哺乳類時計遺伝子の発振の分子機構の解明に全力をあげてきた。その結果、1) 時計振動体遺伝子 mPer1, mPer2, mPer3 は哺乳類リズムセンターである視交叉上核でリズム的な発現をすること、2) ショウジョウバエ Per0 ミュータントの mPer1, mPer2 による行動レスキュー実験の成功、3) mPER1, mPER2, mPER3 の核移行と mPer1 の転写抑制、4) 新しい時計遺伝子のコア・ループの調節因子である dbp の同定、5) リズム発振の中核を成す mPer1 プロモーター部位の解明、6) 光による時計遺伝子 mPer1, mPer2 の誘導と位相変異、7) mPer1 アンチセンスオリゴヌクレオチドによるリズム位相の変動、8) mCry1/mCry2 ダブルノックアウトマウスという無時計マウスの発見、という成果を得た。これらの実験結果は、哺乳類の行動のサーカディアンリズムは、すべて細胞レベルのサーカディアンリズムに帰着し、時計遺伝子のコア・ループであるネガティブ・フィードバック・ループがおもとであるという仮説を強く支持している。従って、1997-1999 の厚生科学研究費補助金脳科学研究事業「生体リズム発振機構とリズム障害の分子基盤に関する研究」における3年間で、2000年以降解明が進んだリズム異常を来す疾患の機序解明と効果的な治療方針を探る基本的な手段を持ったと考えられる。

### 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

1997-1998年のmPer遺伝子群のクローニングは、同時期に発表された米国のTakahashiらのClockのクローニングとともに、生体リズムの異常を分子、遺伝子レベルで追求するためのファンダメンタルをなした研究と高く評価されている。以降の3年間の厚生科研による研究により、上記の、哺乳類の時計遺伝子の発振に関する骨格を、独自で解明することができた。これは、時計遺伝子研究の揺籃期に、いち早くご援助いただいた厚生科学研究費の関係者のおかげである。この研究費により、日本独自のオリジナルな仕事の展開が可能となった。この初期段階での研究成果は、現在も続く熾烈な欧米諸研究室との競争の糧となっている。

### 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

2001年、夜遅くまで起きていられないことを主訴とする「家族性睡眠相前進症候群 familial advanced sleep phase syndrome (ASPS)」の米国ユタ州で報告された家系の遺伝子解析の結果、時計遺伝子 PER2 のリン酸化部位の遺伝子変異に伴うリン酸化の障害が報告された。この症状は、PER2 濃度が早く上昇するため時計遺伝子発振のループが早く閉じることで時計周期が短くなるということで説明可能であり、我々がマウスで想定した時計遺伝子のネガティブ・オートフィードバックループ理論が、ヒト疾患の説明に利用できるという、大変興味深い現象といえる。現在、諸施設で、大規模なヒトにおける諸種時計遺伝子、リン酸化酵素の多型検索がなされており、これが進展すれば、ヒトゲノムと疾患の新しい対応が期待される。

ゲノム科学は全ての生体现象を、遺伝情報を元に解析しようという大胆な試みで、21世紀の医学・医療がまったく新しく生まれ変わろうとしている。しかし、いかにして遺伝子情報が生体機能を発現しているかは、ほとんど解明されておらず、この医学の革命に対応する生物学的な探求は焦眉の急である。この

途中が解明されなければ、ゲノム医療推進の理論的根拠は崩れる。生命のリズムである24時間周期のサーカディアン振動は、遺伝子発現から蛋白質、細胞、局所回路、脳機能、全身の機能という統合原理が保持されて居る優れた系である。従って、生体リズムの解明は、21世紀のゲノム医学の基盤をなす研究であり、ゲノム医療の時代の要請に答える根幹的研究と評価できる。

#### 4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

睡眠障害は、近年劇的に増えている。これは、24時間不眠のタイムレス社会の進展と高齢者の増加による睡眠障害と考えられる。これら2つとも、21世紀の高度文明化社会である日本の象徴であり、この現象は加速することはあっても、減速することはない。もちろん、睡眠相後退症候群（DSPS）、睡眠相前進症候群（ASPS）、非24時間睡眠・覚醒症候群（Non-24）や、うつ病、アルツハイマー病をはじめとする痴呆、アルコール依存症、小児自閉症や一部の登校拒否、高血圧症、喘息など症状が日内変動をきたす疾患との関係は言うまでもない。これら病気以外に、抗がん剤などの薬物の時間治療も、時間医学の進展により、有力な選択肢になってきた。リズム研究の進展はヒトが快適に働ける社会を作るというQuality of lifeの生物学的な中核的な研究として21世紀の医学・生命科学の中で益々重要性を増していくと考えられる。

研究者氏名：岩坪威
研究課題名：アルツハイマー型痴呆の病態に関する研究： $\beta$ アミロイドとプレセニリンの病因的意義の解明
継続年数：3 年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>本研究は、アルツハイマー病(AD)の病態を、(1) <math>\beta</math>-アミロイドペプチド(A<math>\cdot</math>)の産生機構、ことにその蓄積に大きな影響を与えるカルボキシ(C)末端の形成に関与する <math>\beta</math>-secretase の同定と作用機序の解明、(2) 家族性 AD (FAD) 原因遺伝子 presenilin (PS) の AD 発症における役割、特に A<math>\cdot</math> 産生機構に対する影響の解明、の 2 点に絞って明らかにし、その治療法開発に指針を与えることを目的とした。まず変異 PS がアミロイドとして蓄積しやすい A<math>\cdot</math> 42 分子種の分泌を増加させることを実証し、細胞内、脳内の主要存在様式である断片型変異 PS 分子のみでは A<math>\cdot</math> 42 の分泌の増強効果を持たないことを証明した。この結果をさらに発展させ、PS 分子の最 C 末端構造ならびに C 末端部分の基部にある PALP ドメインが A<math>\cdot</math> 42 産生に重要な役割を果たすことを実証し、また PS の機能型分子が安定化を受けた断片型分子複合体であることを示した。さらに、細胞内 A<math>\cdot</math> 42 産生コンパートメントとして trans Golgi network を同定し、トランスジェニック動物脳における A<math>\cdot</math> 蓄積の免疫組織化学及び神経細胞死の検討を行った。また脳アミロイド中の非 <math>\beta</math>-蛋白新規成分 CLAC を同定した。</p>
<p><b>2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)</b></p> <p>これらの成果は <math>\beta</math>アミロイドの産生から分解までを包括的に理解し、治療方策を樹立するという目標にむけて重要な基礎的知見をもたらすものであったと考える。</p>
<p><b>3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)</b></p> <p>アルツハイマー型痴呆という国民の健康生活を脅かす頻度の高い難病の発症機構の一端を解明し、治療方策の方向性を示した研究として、行政的観点からも高く評価可能と考える。</p>
<p><b>4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか</b></p> <p>アルツハイマー病における A<math>\beta</math> 42 分子の病因的意義を確立し、A<math>\beta</math> を治療標的分子として確立した点で大きな貢献と考える。</p>

研究者氏名：戸田達史
研究課題名：福山型先天性筋ジストロフィーの病態解明に関する研究
継続年数：3 年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>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) 原因遺伝子をポジショナルクローニングにより同定し、原因蛋白質をフクチンと命名した。本症は数千年前の一人の祖先におきたレトロトランスポゾンの挿入変異による初めての疾患であること、レトロトランスポゾン挿入と点変異との複合ヘテロが最重症、点変異ホモが胎生致死、福山型は本来人類には存在しえなかった疾患であり、たまたま日本でマイルドな変異がおきたため、日本人に福山型が出現したことを提唱した。</p>
<p><b>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</b></p> <p>全く原因不明であり、しかも日本人に特異的な疾患を、全国から症例を集め、家系分析による連鎖解析からスタートし、福山型遺伝子の同定に成功し、ひと区切りをつけた。疾患遺伝子の同定に成功した我が国の希少例である。</p>
<p><b>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</b></p> <p>日本では Duchenne 型について多い筋ジストロフィーであり、しかも重度であるので、その治療への端緒を開いた意義は大きい。</p>
<p><b>4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか</b></p> <p>本研究により、原因不明の疾患の原因が明らかにされ、確定診断が可能になり、従来は第2子をあきらめていた夫婦への福音となった。また病態解析や遺伝子治療など難病治療への足掛かりとなった。欧米の2大医学教科書ハリソンとセシルにも本研究が記載されている。さらにこの研究を契機にしてその後福山型を含め新たにalphaジストログリカンの糖鎖修飾異常、ラミニンとの結合能の低下すなわち「alphaジストログリカノパチー」という疾患概念が提唱されるにいたり、医学医療へのオリジナルな貢献の意義は大きい。</p>

研究者氏名：高嶋幸男

研究課題名：部検脳等を用いた精神・神経疾患の発生機序と治療法に関する研究

継続年数：3 年

### 1. 研究成果の概要

リサーチ・リソース・ネットワークを国内に確立した。

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

### 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

国立病院約 20 施設に、超低温装置が設置され、脳組織の集積が始まり、脳科学研究の基盤ができた。

本リサーチ・リソース・ネットワークは、欧米に類のない特異的ネットワークであると考えられた。

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

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

### 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

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

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

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

### 4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

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

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

研究者氏名：佐藤光源

研究課題名：依存性薬物による脳内薬物受容体の機能変化に関する分子生物学的研究

継続年数：3 年

### 1. 研究成果の概要

覚せい剤の反復使用で統合失調症類似の急性精神病エピソードが発症する脳内機序に焦点をあて、その発症脆弱性のメカニズムを研究した。覚せい剤精神病患者のPET画像解析や逆耐性現象形成ラット、ノックアウトマウスなどを対象とした。その結果、脳ドパミン神経終末における過敏反応性のドパミン過剰遊離が発症脆弱性の中核となり、それがモノアミントランスポーター（とくにドパミントランスポーター）や二次・三次メッセンジャーの変化を介して脳の機能システムの不均衡あるいは新たな神経回路の形成をきたすことを示した。また、多施設共同の臨床研究により、精神病エピソードにおける発症脆弱性の形成と維持、精神病エピソードの発症と予後に関わる可塑性関連遺伝子を特定（氏家）するとともに、その形成に特異的に関わる新規遺伝子 *mrt1*（西川）を発見した。また、覚せい剤や麻薬への精神依存形成には脳報酬系、とくに中脳辺縁ドパミン神経系の過活動が関係し、麻薬の身体依存形成には $\mu$ 受容体を介したノルアドレナリン神経系の過活動が関与することを示し、その分子生物学的なメカニズムを検討した。

### 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

第1は、覚せい剤を主とする規制薬物の乱用・依存が深刻な脳障害を残すことを実証し、それが急性精神病やそのフラッシュバックを起こすメカニズムを分子レベルまで解明することができたことである。これは覚せい剤精神病的の予防や治療にとって重要な成績である。第2は、この研究成果が統合失調症の発症脆弱性を解明するのに貢献したことである。統合失調症は覚せい剤精神病的を鑑別して初めて診断されているほど、その急性精神病エピソードは共通している。本研究で示された脳ドパミン神経終末における過敏反応性のドパミン過剰放出は、Laruelle(1999)が未治療の統合失調症患者にアンフェタミン負荷を行ってPET画像解析した所見と一致していた。本邦で履歴現象（臺）をもとに開発された覚せい剤精神病的の逆耐性現象モデルは、統合失調症の発症脆弱性を解明する貴重な手段となることが示され、Laruelleの臨床成績を説明するものとなった。

覚せい剤を主とする規制薬物や脱法薬への依存、脳の後遺症、薬物精神病的の発現とその発症脆弱性の解明、統合失調症への応用において、本研究班の成果はかなりの水準で評価できると考えている。

### 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

(1) 覚せい剤の第3次乱用期が続き、規制薬だけでなく脱法薬の乱用が増加し、薬物依存とその脳後遺症による反社会的な事件も相次いでみられ、国際的な社会問題となって久しい。覚せい剤の乱用・依存と薬物精神病的の研究は日本が世界をリードしており、脳に長期持続的な後遺症を残すことを実証したことは、薬物乱用防止の普及啓発事業に有力な新知見を提供した。規制薬や麻薬行政にとって重要な研究成果と評価したい。

(2) 精神病エピソードは、薬物精神病的や統合失調症以外にもみられる臨床症状群である。その再発や慢性化に苦しむ患者数は精神障害のかなりの部分を占め、その病態の解明と新たな治療法の開発は精神医療・保健・福祉の向上にとって急務である。今回、その発症脆弱性に関わる脳内神経回路網の形成・維持の分子メカニズムがかなり解明され、発症と治療反応性に関わる可塑性遺伝子が同定された。この成績を統合失調症に応用し、その発症脆弱性の分子生物学的な研究プロジェクトを新たに立ち上げる準備が整ったといえよう。精神医療・保健福祉行政にとって、脳に起因し心を介して現れる精神疾患の病態解明は不

可欠であり、新たな臨床研究プロジェクト立ち上げに寄与する知見を得たことを高く評価したい。

#### 4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

(1) 覚せい剤や規制薬の乱用・依存の発現メカニズムへの理解を深めたこと、および薬物精神病（とくに覚せい剤精神病）と脳の後遺症の発生機序を分子レベルで解明できたこと。それは、薬物乱用防止の普及啓発活動に活用すべきものと考えられる。

(2) 統合失調症の脆弱性ストレスモデルに一定の論拠を与え、そのモデルに拠る統合失調症の治療ガイドライン作成を促した。

(3) 覚せい剤精神病のフラッシュバック現象を脳科学的に裏付けた結果、ストレスによる精神病エピソードの再発が実証され、心理社会的介入の重要性が示された。

(4) 覚せい剤精神病患者の発症脆弱性の形成・維持、精神病エピソードの発生、遷延に特異的に関わる遺伝子群が特定された。この成果を統合失調症の臨床例で追試確認する新たな研究プロジェクトが可能になったこと。

(5) ① 2003年まで、本研究成果を国際事業団が毎年行う「海外麻薬行政官研修」で講義し、アジア諸国の薬物乱用防止活動に役立ててきた。② 2005年の米国生物学的精神医学会 (Atlanta Georgia) シンポジウム“日本生物学的精神医学研究の最前線”で発表する予定であり、海外における研究の発展に寄与できること。③ 佐藤光源、櫻井映子編「覚せい剤精神病と麻薬依存」（東北大学出版会、2004）を発刊し、本研究班の成果を一般向けに公表し、解説した。

研究者氏名：木下専

研究課題名：セプチンフィラメントによるアルツハイマー病動物モデルの作成に関する研究

継続年数：1 年

### 1. 研究成果の概要

アルツハイマー病患者脳の神経原線維変化に細胞骨格系 GTP 結合蛋白質セプチン (Sept2/Nedd5、Sept4/H5) が凝集していることを発見した (American Journal of Pathology, 1998)。この事実とセプチン蛋白質の重合性に基づき、セプチンフィラメントの凝集が神経原線維変化形成を促進するという仮説を立てた。これを検証すべく、Sept2 を強力なユビキタスプロモーター (CMV) および脳特異的プロモーター (CaM kinase II) で過剰発現するトランスジェニック (Tg) マウスの作成を試みた。いずれも高コピー数のトランスジーンがゲノムに挿入されたが、Sept2 蛋白質を高発現する系統が全く得られなかったことから、Sept2 の過剰発現による細胞毒性が推測された。次に、パーキンソン病に代表されるシヌクレイン病患者脳でみられる a-synuclein を主体とする封入体に Sept4 が集積することを発見し、Sept4 が a-synuclein フィブリルと相互作用してこれを不溶化することを培養細胞レベルで示した (Journal of Biological Chemistry, 2003)。次いで Sept4 ノックアウト (KO) マウスを作成し、異常形質の一部を報告した (Developmental Cell 2005 年 2 月号 in press および Neuron 投稿中)。また、神経変性・運動障害を呈する a-synuclein(A53T 変異体) Tg マウスを Sept4KO マウスと交配することによる神経変性のレスキュー効果を検討中である。さらに、prion プロモーターを用いた Sept4Tg マウス系統も確立し、解析を開始したが、Sept4 が a-synuclein を不溶化する生化学的特性は脳組織レベルにおいても確認された(未発表)。現在 a-synuclein(A53T 変異体)・Sept4 ダブル Tg マウスを作成し、レビー小体様凝集体形成の促進効果とシヌクレイン病病態における意義を検討中である。

### 2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

Sept2Tg マウス系統が樹立できなかったため、最初の仮説の検証ができていないのは残念であるが、試行錯誤を経て神経変性疾患における類縁蛋白 Sept4 の解析に研究対象を移した。最近ようやく実験系が確立し、今後 2 年以内にシヌクレイン病における Sept4 の意義が個体レベルで解明できるはずである。一連の研究を全体的にみれば神経変性疾患に関する医学研究としての評価は得られるであろう。

### 3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

臨床検体で発見した事実に基づいて仮説を立て、培養細胞系と動物モデルで検証を進めている本研究は神経変性疾患の分子機構を探索する純粋な基礎研究である。したがって、現時点では国民医療に貢献するという行政的観点からの評価は低いであろうが、セプチン蛋白質が神経変性疾患の分子標的として確立すれば、臨床応用を視野に入れた形に発展する可能性はある。また、上記のマウス系統のいずれかがパーキンソン病モデルマウスとして新薬の治療効果の判定に用いられることなどが考えられる。

### 4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

セプチン蛋白質がヒトの神経変性疾患に関与する事実を我々が報告した後で、米国のグループが parkin の基質の 1 つとしてセプチン Sept5 を発見し、パーキンソン病への関与を培養細胞レベルおよびラットモデルで報告した (PNAS, 2000 および 2003)。これらの論文でも我々の発見を引用し、重視している。パーキンソン病の分子機構の解析が熾烈な国際競争となっている中で、研究者ニティの一員として有益な情報を発信しているという点で医学に貢献している。



研究者氏名：杉本壽

研究課題名：中枢神経損傷後の機能回復機構の解明、治療法の開発、中枢神経損傷後の機能回復機構の解明、治療法の開発

継続年数：6 年

## 1. 研究成果の概要

臨床研究の面では、我々は厚生労働科学研究費補助金(平成9～11年度「中枢神経系外傷に関する研究」)を受けて重症頭部外傷急性期の病態を解析し、主に次の点を明らかにした。

- ① 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃)の治療効果と限界を明らかにした<sup>(2)</sup>。
- ② 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃)の適応を明らかにした<sup>(6), (26)</sup>。
- ③ 重症頭部外傷患者に対する中等度脳低温療法(31℃)の限界を明らかにした<sup>(43)</sup>。
- ④ 軽度脳低温療法(34℃)施行時の易感染性の機序を白血球機能の面から明らかにした<sup>(17), (44)</sup>。
- ⑤ 軽度脳低温療法(34℃)施行時に白血球数が減少した症例に対する G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor)を用いた治療法を確立した<sup>(8)</sup>。
- ⑥ 34℃までの低体温であれば臨床上心機能には悪影響を与えないことを明らかにした<sup>(1), (7), (36)</sup>。
- ⑦ 受傷48時間以内の髄液中 S-100B 蛋白と各種サイトカイン濃度との関係を明らかにした<sup>(50)</sup>。

さらに、厚生労働科学研究費補助金(平成12～14年度「中枢神経損傷後の機能回復機構の解明、治療法の開発」)を受けて重症頭部外傷慢性期の病態を解析し、主に次の点を明らかにした。

- ⑧ 重症頭部外傷患者の中には、脳機能が回復したにもかかわらず年余にわたり緩徐に脳萎縮が進行する特異な症例 (delayed neuronal loss と命名) が少なからず存在することを世界で最初に報告した<sup>(27)</sup>。
- ⑨ 急性期において脳血流量の回復 and/or 他動的手関節屈伸に伴う光トポグラフィーの反応が見られるものは、意識が回復する可能性が極めて高いことを明らかにした。(英文雑誌に投稿中)
- ⑩ 重症頭部外傷受傷1ヶ月後に植物状態を呈しているも、3人のうち2人が1年以内に意識を回復することを明らかにした。(研究継続中)
- ⑪ 受傷後1年以上経過した後も緩徐ではあるが年単位で中枢神経機能が回復し続けることを明らかにした。(研究継続中)
- ⑫ 筋の廃用性萎縮による下肢の運動機能障害が著しく、車椅子生活を余儀なくされる患者が多いことを明らかにした。(研究継続中)
- ⑬ 意識回復症例でも高次脳機能障害(特に記憶力障害)が高率に生じる(受傷1ヶ月の時点で84%)ことを明らかにした。(研究継続中)

一方、基礎研究の面では6年間の研究期間を通して「動物ならびに培養細胞を用いた脳損傷モデルにおける神経損傷と修復機序の解明」を試み、主に次の点を明らかにした。

- ⑭ 脳梗塞下では、小胞体ストレス蛋白 ORP150 が BDNF の分泌を促進することにより神経保護作用を持つことを証明した<sup>(12), (19)</sup>。
- ⑮ 低酸素や NO により誘導される神経細胞死を Akt が抑制することを見出した<sup>(30)</sup>。
- ⑯ 軽度低体温 (34℃) では、GRP78 や Calmodulin の局在が維持されることによって細胞の変性脱落が抑制され、脳神経保護作用の一端を担っていることを明らかにした<sup>(28)</sup>。
- ⑰ ニューロトロフィン受容体 p75 が、ミエリン中に存在して神経再生阻害作用を持つ myelin-associated glycoprotein (MAG) の受容体であることを P75 ノックアウトマウスを用いて見出し、MAG による Rho の活

性化により神経突起の伸展を抑制していることを示した。さらにこのシグナルを阻害するペプチドの開発に成功した<sup>(9), (40), (41)</sup>。

- ⑱ 軸索誘導に関与する新規の遺伝子(FIRと命名)を単離することに成功し、FIRが海馬神経細胞の突起伸展を抑制していることを明らかにした<sup>(42)</sup>。

ラット頭部外傷モデルにおいて、外傷後の側脳室周囲において97遺伝子の発現上昇と204遺伝子の発現低下を認めた。この中の9遺伝子(calmodulin 2、gelsolin、等)について、RT-PCRによる遺伝子発現の上昇を側脳室周囲で確認した<sup>(45)</sup>。

## 2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

重症頭部外傷急性期の研究に関しては、重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃)の開発・臨床応用に世界に先駆けて成功(J Neurosurg, 1993)して以来、同治療法の効果と限界<sup>(2)</sup>及び髄液興奮性アミノ酸やサイトカインに及ぼす影響<sup>(6)</sup>について報告してきた。2000年1月には2年間にわたる多施設間での前向き無作為臨床研究を終了し、中等度脳低温療法は頭蓋内圧が上昇しない症例に対しては行うべきでないことを明確にした<sup>(26)</sup>。さらに、34℃の軽度脳低温療法で治療効果が認められない重症頭部外傷患者に対しては、31℃の中等度脳低温療法も無効であることを報告した<sup>(43)</sup>。1990年代に世界各国で重症頭部外傷に対して脳低温療法が試みられ、本邦でも重症脳損傷に対する治療の『最後の切り札』として現在も盛んに施行されている。しかし、脳低温療法によって劇的に神経症状が改善した症例がクローズアップされるあまり、救命できなかった症例(こちらの方が圧倒的に多い)や脳低温療法がもたらす合併症についての正確な情報は伝えられず、一般社会に誤解と混乱を生み出した。我々の一連の研究結果はこれらの混乱に終止符を打ち、科学的根拠に基づいて脳低温療法の適応を決定した点で、臨床研究として極めて価値のある研究である。もちろん、これらの一連の研究成果は脳神経外科学分野で世界的に最も権威ある英文雑誌である Journal of Neurosurgery に立て続けに掲載(1993, 1998, 1999, 2001, 2003年)され、世界的にも非常に高い評価を得ている。

重症頭部外傷慢性期の研究に関しては、脳機能が回復したにもかかわらず年余にわたり緩徐に脳委縮が進行する特異な症例(delayed neuronal loss)を長期間追跡調査し、こういった症例が少なからず存在することを世界で最初に報告した<sup>(27)</sup>。さらに、受傷1ヶ月後に植物状態を呈していた重症頭部外傷患者の長期予後追跡調査を8年前から prospective に施行し、①実に57%もの患者(35例中20例)が受傷から1年以内に意識を回復したこと、②そのうち2例が社会復帰したこと、③受傷から3年経過しても発語の認められなかった7例のうち6例が受傷後3年～5年の間に発語が可能になったこと、④慢性期での合併症死が我々の予想よりも遙かに少ないこと、等を明らかにした。これらの結果は、『急性期治療が終了した時点で植物状態を呈していても諦めずに治療を継続すれば中枢神経機能が回復する可能性が十分にあること』、『受傷後一年以上経過しても年単位で緩徐に回復する中枢神経機能が少なからず存在すること』、『現在の医療レベルでの自然回復過程は過去のものとは全く違うこと』を明確に示しており、脳神経外科学や神経内科学などの関係分野に強烈なセンセーションを巻き起こした。これら慢性期に関する臨床研究は現在も継続中であり、新しい知見が次々と得られている。また長期植物状態からの回復予知に関しては、キセンCTを用いて重症頭部外傷患者の脳血流量の経日的変化(受傷後1, 2, 3, 4, 6週)を測定し、受傷後2～3週後に脳血流量が増加する症例は機能予後が良いことを世界で始めて明らかにした(英文雑誌投稿中)。このことは、長期的な回復・非回復を分ける現症が急性期に既に生じていることを意味し、意識回復を促進する治療法の開発に直結する極めて画期的な発見である。以上のように、この領域の研究では国内外の他研究機関の追随を許していない。

基礎研究に関しても、非常に独創的かつ重要な研究成果をあげた。今までの研究では、神経修復・再生に関する研究は『神経再生を促進する』という観点に重点が置かれてきたが、我々は発想の転換を行って『神経再生阻

害因子を抑制することによって中枢神経再生を試みる』という逆の観点から研究を行った。ニューロトロフィン受容体 p75 が、ミエリン中に存在して神経再生阻害作用を持つ myelin-associated glycoprotein (MAG) の受容体であることを P75 ノックアウトマウスを用いて我々は見出し、MAG による Rho の活性化により神経突起の伸展を抑制していることを示した<sup>(9)</sup>。さらにこのシグナルを阻害するペプチドの開発にも成功し、特許を取得した。また、軸索誘導に関与する新規の遺伝子 (FIR と命名) を単離することに成功し、FIR が海馬神経細胞の突起伸展を抑制していることを明らかにした<sup>(42)</sup>。ニューロトロフィン受容体 p75 に関する一連の研究は、中枢神経再生を今までとは違った観点から試みており、新たな治療法の開発につながる極めて重要な研究である。

### 3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

重症頭部外傷急性期の研究に関しては、重症頭部外傷患者総てに対して無目的に軽度脳低温療法を併用するのは間違いで、①軽度脳低温療法の効果のうち、臨床例で客観的に誰もが認めているのは『頭蓋内圧が降下する』ことだけである、②従来の治療法で頭蓋内圧を 25mmHg 未満に制御することができない症例に対しては積極的に軽度脳低温療法を併用するべきである、③従来の治療法で頭蓋内圧を 25mmHg 未満に制御することができる症例に対しては軽度脳低温療法を併用するべきでない、という主張を繰り返してきた。中間報告を発表することに各新聞(産経新聞、読売新聞、朝日新聞、毎日新聞、日経新聞)にも取り上げられ、『脳低温療法は魔法の治療法ではなく、良い点もあれば悪い点もある』ことを一般の人々に啓蒙することができたと考えている。平成 15 年度、16 年度の関連学会(日本救急医学会、日本脳神経外科学会、日本神経外傷学会、日本脳死脳蘇生学会、等)での脳低温療法に関する発表を見る限り、重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃)の使用に関しては、我々の考え方が十分に浸透したといえる。

重症頭部外傷慢性期の研究に関しては、『受傷1ヶ月後に植物状態を呈していた重症頭部外傷患者 35 例のうち 20 例(57%)もの患者が受傷から1年以内に意識を回復し、そのうちの2例が社会復帰した』こと、『受傷後3年以上が経過してから6人の患者が突然意味のある言葉を話すことができるようになった』こと、等を明らかにした。これらの結果は、『急性期治療が終了した時点で植物状態を呈していても、諦めずに治療を継続すれば中枢神経機能が回復する可能性が十分にある』ことを明確に示しており、患者家族及び医療従事者に大いなる希望をもたらした。今までは『植物状態患者は意識を回復する可能性が極めて低い』という間違った認識に基づいて、医療従事者は暗中模索で治療を行い、患者家族は何の目標もなく介護を行ってきた。しかし、我々の長期追跡調査によって中枢神経の長期的な可塑性が明らかになり、介護の具体的な目標を示すことが可能となった。さらに、現在継続中の研究によって意識回復・非回復を決定している因子を明らかにすることができれば、意識回復を促進する治療法を開発することが可能になる。例えば、我々は急性期における脳血流量の推移によって機能予後を予測できることを明らかにしたが、脳血流量の減少が予後不良の原因となっているのならば、断続的な外部刺激や薬剤によって脳血流量を増加させることによって予後を改善することも可能になると考えられる。損傷した中枢神経機能の回復を促進する治療法を開発することができれば、医療従事者や患者家族にとってこの上ない福音となるだけでなく、医療経済・社会経済に及ぼす効果は計り知れない。この問題がいかに重要かつ深刻であるかは、我々の研究の一部が報道された翌日から連日、全国の患者家族や関係者から研究結果に対する問い合わせや個別の相談が殺到していることに、端的に示されている。

### 4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

重症頭部外傷急性期の治療に関しては、今回の一連の研究により、適応のない重症頭部外傷患者に対して目的もなく脳低温療法を施行することは『百害あって一利なし』であることを、我々は科学的根拠を示して明らかにした。脳低温療法は多大なマンパワーと医療資源を要する治療法なので、適応を明らかにすることによって医療資源・人的資源の無駄づかいを軽減し、ひいては医療費の節約に貢献することができたと自負している。

重症頭部外傷慢性期の治療に関しては、重症頭部外傷後に植物状態を呈している患者を prospective に長期間追跡調査することにより、『急性期治療が終了した時点で植物状態を呈していても、諦めずに治療を継続すれば中枢神経機能が回復する可能性が十分にあること』を明らかにした。この研究結果は、何の目標もなく看護を続けている患者家族や暗中模索で治療している医療従事者に大いなる希望をもたらした。さらに、『今後は意識が回復することを前提として慢性期治療施設でも積極的に治療・看護する必要があること』および『下肢に対するリハビリテーションを受傷早期から積極的に開始する必要があること』の 2 点を明らかにしたことにより、重症頭部外傷後の慢性期治療に明確な方向性を示した。

研究者氏名：西川徹
研究課題名：抗精神病薬に抵抗性の分裂病症状の成因解明と治療法開発に関する研究
継続年数：3 年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>統合失調症状(精神分裂病:分裂病症状)のうち、幻覚・妄想を中心とする陽性症状は既存の統合失調症治療薬(抗精神病薬)によって改善されるが、感情鈍麻、意欲減退、引きこもりなどの陰性症状は抗精神病薬に対して抵抗性であり、多くの患者の社会復帰を拒む主要因となっている。そこで、本研究では統合失調症克服に向け、抗精神病薬に抵抗する症状の発現機序の解明と新しい治療法の開発を目標とした。このため、フェンサイクリジン(PCP)をはじめとするNMDA型グルタミン酸受容体遮断薬によって、陰性・陽性双方の統合失調症様異常が出現し、抗精神病薬が部分的にしか奏功しない精神病状態が引き起こされることに着目し、次の二つの方向から難治性分裂病症状にアプローチした。第一に、主任研究者のグループが見出した、a)PCP 投与動物の異常行動を、抗精神病薬は一部分しか抑制しないが、NMDA 受容体の co-agonist 結合部位(グリシン結合部位)を刺激するD-セリンは全体的に改善する、b)D-セリンは哺乳類において脳選択的に存在する内在性物質でありNMDA 受容体と類似した分布を示す、などの事実にもとづき、内在性 D-セリンの代謝および生理機能を分子レベルで明らかにし、D-セリンによるシグナルを増強する新規抗精神病薬開発の標的としての意義や、統合失調症の病態との関係を検討した。第二には、統合失調症やその薬理学的モデルが思春期以降に発症することから、新たな統合失調症関連候補分子として、ラットの脳で、一定の生後発達段階から PCP とその他の NMDA 受容体遮断薬に対して特異的かつ成熟した応答性を獲得するが、その応答が抗精神病薬では抑制されない遺伝子を探索した。</p> <p>内在性 D-セリンに関しては、1)D-セリンの神経およびグリア細胞における発現と 2)グリア細胞への取り込み活性、3)グルタミン酸以外の伝達系による細胞外 D-セリン濃度の調節、4)L-セリンと D-セリンの間に選択的な転換反応(L-セリン濃度の上昇により D-セリンが増加し、その逆方向の変化も生ずるが、D-セリンと L-セリン以外のアミノ酸との間にこの関係は成立しない)、5)グリシン開裂酵素の欠損または低下による D-セリン濃度の減少、6)NMDA 受容体グリシン結合部位以外への D-セリンの高親和性結合などを初めて見出した。以上の所見は、内在性 D-セリンの、生合成酵素、トランスポーター、細胞外液へのキャリア蛋白、分解酵素など存在を示唆していることから、differential cloning 法および functional cloning 法を用いて、これら分子の探索を開始した。</p> <p>統合失調症の発症の分子機構に関する研究では、ラット大脳新皮質においてPCP投与後の活動性異常のパターンが発達に伴って著明に変化することを初めて明らかにした。さらに、ラット大脳新皮質から発達依存的に PCP への応答が変化する遺伝子転写産物 prt1 (PCP-responsive transcript 1)を検出し、cDNA 全長の解析とヒト相同遺伝子の蛋白コード領域の配列を決定した。prt1 は、PCP や他の NMDA 受容体遮断薬によって発現が増加するのに対して、ドーパミン作動薬に対する有意な応答が認められず、定型抗精神病薬のハロペリドールが PCP による prt1 の発現誘導を抑制しないことから、陰性症状などの難治性症状との関連が注目される。また、同様の発達薬理学的応答を示す遺伝子の探索を続けた。</p> <p>分担研究者のグループは、PEPA という人工化合物が AMPA 型グルタミン酸受容体に作用して機能を促進することと、この作用が本受容体の新しい調節機構に関与することを見出した。</p>
<p><b>2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)</b></p> <p>内在性 D-セリンについて、世界に先駆けて生合成、取り込み、放出、結合部位などの過程が存在することを実験的に示し、D-セリンの代謝および機能の分子機構を検討する端緒を開いたと考えられる。その後、主任研究者</p>

らは、本課題実施期間中に探索を開始した、D-セリンに選択的応答を示す新規遺伝子 *dsr-1*、*dsr-2* や D-セリンの細胞内蓄積を変化させる *dsm-1* を同定している(最終報告書以後の論文の一部を発表)。統合失調症では、D-セリン自体によって難治性症状が改善するばかりでなく、D-セリンのシグナルが低下していることが NMDA 受容体の機能不全の原因になっている可能性があり、本研究の成果は、統合失調症の病態解明や治療薬創出の手がかりを与えるのに貢献しているといえよう。

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

### 3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

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

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

### 4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

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

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

研究者氏名：太田成男
研究課題名：ミトコンドリア機能障害によるアルツハイマー病の発症機序と予測に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>本研究はミトコンドリア障害とアルツハイマー病の関連を新しい視点から分子レベルで解明し、アルツハイマー病の予防に貢献しようとするものである。アルツハイマー病とミトコンドリア機能低下の関連を示唆する報告は多くあったが、アルツハイマー病の原因なのか、単にアルツハイマー病による神経細胞死の二次的結果としてミトコンドリア機能が低下するのかが明らかでなかった。本研究では、遺伝子解析と分子レベルの研究から、ミトコンドリア機能障害がアルツハイマー病の原因の一つであることを明確にしたことが重要な点である。ミトコンドリアタンパク質はミトコンドリア遺伝子にコードされているものと核遺伝子にコードされるものがあるが、本研究では核にコードされるミトコンドリアタンパク質 DLST (ジヒドロリポアミドサクシニル転移酵素) と ALDH2 (アルデヒド脱水素酵素 2) に注目した。</p> <p>研究方法は、人の集団を対象とした分子疫学研究から始まって培養細胞と実験動物を用いた分子細胞生物学研究へと進める手法を用いた。まず、アルツハイマー病患者と健常人の遺伝子多型を比較して、アルツハイマー病の遺伝的危険因子を同定した。一般的に患者対象比較研究では、偶然に統計的に有意な結果が生じることがある。分子レベルの解析によって、この疫学研究の結果の因果関係を確実なものにして、その危険因子がどのようにアルツハイマー病と関与するかを明らかにした。培養細胞を用いて分子レベルでの研究を進め、これらの分子疫学研究の結果が偶然ではないことを明確にした。</p> <p>結果を要約すると</p> <p>(1-1)ミトコンドリアのクエン酸回路の律速酵素の DLST 酵素 (Dihydrolipoamide succinyltransferase) の遺伝子多型がアルツハイマー病の危険因子となることを患者対象比較研究から明らかにした。Lancet, 350,1367-1368(1997)</p> <p>(1-2)DLST 遺伝子にはイントロン7から転写開始する遺伝子産物 (MIRTD と命名) があって、全長 DLST はミトコンドリアのマトリクスにあるが、MIRTD は外膜と内膜の膜間腔に存在し、呼吸鎖酵素の分子集合に必要であることを明かにした。EMBO J, 22, 2913-2923(2003)</p> <p>(1-3)MIRTD はアルツハイマー病の脳には少なく、アルツハイマー病の危険因子とされる遺伝子多型では合成量が少なくなることから、DLST の特定の遺伝子多型では MIRTD の合成が少なくなり、ミトコンドリア呼吸鎖の形成が正常に行えず、アルツハイマー病の原因となると結論した。EMBO J, 22, 2913-2923(2003)</p> <p>もうひとつの ALDH2 に関するテーマでは、</p> <p>(2-1)ミトコンドリアに存在するアルデヒド脱水素酵素 2(ALDH2)の酵素活性が低い遺伝子多型 ALDH2*2 をもつ人は、有意に(p=0.002)にアルツハイマー病になりやすいことを遺伝子多型解析により明らかにした。また、APOE4 との相乗効果によって発症頻度がさらに高くなり、発症年齢が低下することも明らかにした。Biochem Biophys Res Commun, 273, 192-196(200)。なお、このこれらの結果は筑波大学の玉岡らによって、病理標本を用いて確定診断したアルツハイマー病患者の遺伝子解析によって、再確認された。</p> <p>(2-2)ALDH2*2 を持つ人は過酸化脂質が蓄積しやすいことを大規模疫学調査によって明かにした。J</p>

Hum Genet, 49, 404-409 (2003)

(2-3)ALDH2は酸化ストレスの防御機構として働いており、ALDH2の機能低下によって酸化ストレスが上昇し、アルツハイマー病の原因となることを明かにした。J Neurochem, 84, 1110-1117(2003)

(2-4)ALDH2の低下にはビタミンEなどの抗酸化ビタミンが有効であることを培養細胞とトランスジェニックマウスによって検証した。To be submitted

## 2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

DLSTのアルツハイマー病への影響についての研究成果は権威のある医学誌、分子生物学誌である、LancetとThe EMBO Journalなどに掲載された。ミトコンドリア機能低下がアルツハイマー病と関わりがある事は従来から言われてきたが、アルツハイマー病の原因のひとつであることを分子レベルで証明できたことは高く評価されていると思う。この結果を出すまでに7年間の月日を費やしたが（研究助成は3年間）、最終的な結論をだすことができた。特に、DLST遺伝子はふたつの遺伝子産物をつくることの発見はアルツハイマー病への関与を別にしても基礎医学の研究成果として重要な発見であった。

もうひとつのALDH2については、新しい概念を提出することができた。アジア人に特有の遺伝子多型の関与であることもあってか、インパクトファクターの高い雑誌には掲載されなかったが、米国神経化学会雑誌Journal of Neurochemistryに掲載された。この結果は、ミトコンドリアから発せられる酸化ストレスがアルツハイマー病の原因のひとつであることを明かにしたもので、予防のためには抗酸化ストレスが重要であることを分子疫学と分子細胞生物学の両面から明らかにした。この結果は従来酸化ストレスがアルツハイマー病発症に大きな役割を果たしていることが示唆されていたが、分子機序によって明確にすることができた。なによりモデル動物を作製できたので、予防効果のある薬剤や食品を評価できるようになったのは大きな貢献であると思う。

ALDH2はエタノール代謝において、エタノールから生じたアセトアルデヒドを解毒する酵素である。そのためALDH2の活性の強い人は酒豪であり、弱い人は下戸である。本酵素は従来エタノール代謝の酵素として知られていたが、本来のALDH2の役割は酸化ストレス防御機構をする酵素であることを明らかにしたのは、従来の概念を明かにした点で基礎医学研究として重要である。よく考えて見れば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウマなどのほ乳類動物にもALDH2があるが、お酒は飲まない。本来のALDH2の役割がエタノール代謝ではないことはすぐ理解できるはずである。

## 3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

アルツハイマー病は神経が死滅してしまう疾患のため、現実には治療は難しい。むしろ、予防すること、発症を遅らすこと、進行を抑制することが行政的には重要である。発症を数年遅らせるだけで、経済的負担はきわめて大きくなりはずである。本研究によって酸化ストレスがアルツハイマー病に関与していることを疫学と分子生物学の両面で明らかにし、抗酸化ビタミンなどが予防や発症の抑制に効果があることを明かにできた。予防と発症の遅延という点から行政面から重視されるべきである。

今後本研究をさらに発展させ、抗酸化物質がどのくらいアルツハイマー病の発症を遅らせられるのか大規模研究を進めるべきであり、実際の予防に行政も貢献していただきたいと思う。ビタミンEがアルツハイマー病の発症を遅くする事は、海外の疫学研究においても明らかにされている。とくに、ALDH2の遺伝子多型はモンゴル系アジア人に特有の現象であり、日本人の40%がALDH2の酵素活性の弱いタイプである。日本人のALDH2活性の弱い人には、抗酸化物質は特に有効であると思われる。ALDH2酵素活性の弱い人への注意を喚起することは行政の役割であると思う。予防と言う観点から本研究は行政的側面において重要な役割を果たした。



#### 4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

DLST についての研究結果では DLST 遺伝子は同じ遺伝子から DLST と MIRT D のふたつの遺伝子産物をつくり MIRT D はミトコンドリアの呼吸鎖酵素の分子集合に関与し、それがアルツハイマー病に関与していることを明かにした点は、アルツハイマー病とミトコンドリアの関係を分子レベルで明かにした点は基礎医学の観点から重要な発見であったと思われる。

一方、ALDH2 の研究については、社会的に大きな反響を及ぼした。ALDH2 がエタノール代謝に関係する酵素であることからマスコミに大きく取り上げられた。最初の「お酒に弱いタイプの人にはアルツハイマー病にかかりやすい」とい記事を読んだ読者の中では、「お酒を飲んだ方がアルツハイマー病にかかりにくくなる」という誤解が広まった。しかし、分子レベルの研究によって、飲酒が予防効果の原因ではなく、ALDH2 が酸化ストレスの防御機構に関与していることを明らかにした。そこで、お酒に弱い人は積極的に抗酸化物質を摂ることが大切であることを啓蒙したのは、具体的にアルツハイマー病の予防に貢献したはずである。

アルツハイマー病と ALDH2 の関連についてと、ALDH2 と酸化ストレスの関連について、2000 年と 2003 年の 2 度にわたって、ほぼすべての全国紙の新聞に大きく報道された。その後、何度もテレビでも大きくとりあげられた。また、健康雑誌でもとりあげられたので、多くの人の知る事になった研究結果であった。このように、基礎研究の研究成果を社会へ啓発できたのは、あまり例がないことではないだろうか。

研究者氏名：大川匡子
研究課題名：ヒトの生体リズム異常の診断・治療法開発に関する基盤研究
継続年数：3 年
<p><b>1. 研究成果の概要</b></p> <p>ヒト生体リズム測定技術として、超短時間睡眠・覚醒スケジュール法によるヒトのホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの同時測定技術を開発した。この方法によりいくつかのリズム異常の病態を明らかにした。概日リズムの睡眠障害患者の遺伝子解析では、遺伝子測定法を開発し少数例でメラトニン受容体遺伝子の異常がリズム障害患者の一部に見つかった。睡眠中の Positron CT を用いた画像解析では、正常者で睡眠段階による脳機能低下部位を画像解析し、睡眠研究の画期的進歩をスタートさせた。メラトニン投与方法については、これまでの不確実な投与方法の問題点を臨床的に検討することで、夜間の3分割投与方法を開発し、これにより治療効果が向上することを発見した。病態解析研究として、健常者とリズム障害患者のメラトニン受容体遺伝子および時計遺伝子を解析しさまざまな多型を発見した。</p>
<p><b>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</b></p> <p>ヒト生体リズム異常の病態については不明な点が多かったが本研究で発症には遺伝的な原因が関与し、また生活環境や生活様式の関与が大きいこと、さらに治療法については時間生物学的手法を用いることで対処することが可能であることを示した。</p> <p>研究成果は医学的に大きな貢献をすると確信する。ほぼ目標を達した。</p>
<p><b>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</b></p> <p>24時間社会といわれる現代社会で生活する人々の背景にある生体リズムを明らかにすることにより交代勤務のためのワークスケジュール作成、生体リズムの個体差から心身の病気の予防などに貢献できる。</p>
<p><b>4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか</b></p> <p>これまでヒト生体リズムの測定法は長時間困難な状況を伴うことから良い方法がなかった。しかし本研究では生体の苦痛を最小限にし、多くの生体リズムを同時測定することを可能とした点で画期的である。リズム障害患者の分子生物学的研究では本研究が画期的な患者サンプルを収集した点で類をみない精度の高い研究となっている。</p> <p>ポジトロンCTを用いた睡眠研究は睡眠の機能を観察するための先端的研究方法で本プロジェクトにより初めてスタートしたものである。</p>

研究者氏名：田平武
研究課題名：プレセニン1、2異常によるアルツハイマー病の発症機序の解明
継続年数：3年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>プレセニン1, 2 (PS1, PS2) の遺伝子変異により何故アルツハイマー病が早期に発症するかを明らかにする目的で本研究を行った。その結果、その遺伝子変異により A<math>\beta</math>42 の産生増強が起こることを確認し、PS1 トランスジェニックマウスでは神経細胞内 A<math>\beta</math>42 の蓄積が起こり、神経細胞死を引き起こすとの結果を得た。そのメカニズム解明の為に PS1, PS2 と結合する新規蛋白を複数見出した。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</p> <p>アルツハイマー病のアミロイド仮説が広く支持されており、その発症に細胞外 A<math>\beta</math> の重要性を示す研究が主であったが、細胞外に蓄積する前に細胞内に蓄積することが重要であることを示した点で意義は大きい。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</p> <p>アルツハイマー病の発症機序の解明が家族性アルツハイマー病遺伝子の解析から一歩前進し、予防・治療法開発に向けた手がかりが得られたことは、患者及び家族にとって励ましの情報を提供しており、行政的意義はある程度評価したい。</p>
<p>4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか</p> <p>本研究の意義はアルツハイマー病の発症に細胞内 A<math>\beta</math> もまた重要であることを示した点にある。これは細胞外 A<math>\beta</math> の重要性を否定するものではない。今後、細胞内 A<math>\beta</math> と結合し細胞死を誘導する蛋白質を同定しそれを制御することで予防・治療法の開発の可能性のあることを示したことで、医学-医療に貢献した。</p>

研究者氏名：埜中征哉
研究課題名：生検材料による神経・筋疾患等の成因解明と治療に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>筋疾患の多くは、確定診断を得るために筋生検を行う。得られた材料を保存することは、将来の研究資源として極めて大切である。我々は、診断用に全国から送付された生検筋をバンク化し、その情報を研究者間で共有しようとするものである。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</p> <p>3年間で、約1000件の生検筋がバンク化され、それを使用して病因・病態解明の研究が飛躍的に進んだ。それは数多くの研究論文になり、発表された。評価は「A」。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</p> <p>比較的まれな筋疾患の診断システムは、過去には確立されておらず、多くの患者では筋疾患の中のどの疾患か知らなかった。系統だった組織学的、組織化学的、生化学的、分子生物学的手法を用いて、診断システムを確立したことは、行政的観点からも高く評価される。評価は「A」。</p>
<p>4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか</p> <p>次々と新しい疾患の症例が集まり、また過去の症例からも新たに診断が確立した疾患が続出した。それらをまとめて論文とした。医学・医療への貢献ははかりしれない。評価は「A」。</p>