

研究者氏名：伊藤健吾
研究課題名：ポジトロン断層法による錘体外路系疾患におけるカアテコールアミン作動性神経活性に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>パーキンソン病患者のドーパミン作動性神経活性をPETにより画像化し、画像ベースの統計解析と臨床症状および神経心理学的検査との対比から、パーキンソン病における認知機能障害の詳細が明らかにされた。</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>パーキンソン病におけるドーパミン作動性神経の機能障害と高次脳機能障害との関連を明らかにすることでパーキンソン病の病態を詳細に解明するとともに、治療法の選択に寄与する知見を得ることが出来た。</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>パーキンソン病の病態解明という点では成果が上がったが、当初目標としたパーキンソン病の神経伝達機能評価をより多角的に行うための新規ノルアドレナリン（NA）受容体測定剤の開発については十分な成果が得られなかった。</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>パーキンソン病では黒質・線条体系およびその他のドーパミン作動性神経系に複雑な機能変化が存在し、種々の認知機能障害の発現に関与していることがPETによる画像解析から明らかにされた。また、パーキンソン病の早期群では外来性カテコラミンがワーキングメモリー課題の成績を改善することが確認できた。以上から、パーキンソン病における認知機能障害の病態解明が進んだ。</p>

研究者氏名：永津俊治

研究課題名：パーキンソン病における神経細胞死の分子機構とその保護治療に関する研究

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

パーキンソン病は、高齢者に多発する運動障害を伴う神経変性疾患である。95%は遺伝の明らかでない孤発型で、約5%が家族性である。黒質線状体ドーパミンニューロンが選択的に変性して発症する。ドーパミンニューロンの変性機序を分子レベルで解明し、神経細胞を保護する根本的治療法を開発することを目的として研究を進めて、平成10-12年度に次の主な研究成果を得た。

- 1) パーキンソン病が、炎症性サイトカイン類の増加と神経保護作用をもつ神経栄養因子類の減少によって引き起こされるアポトーシスによる神経細胞死であることを示す一連の成績を、孤発型のパーキンソン病死後脳とマウスとラットのパーキンソン病モデル動物の脳で立証した。
- 2) 日本で見出された常染色体劣性遺伝の若年性パーキンソン病の原因遺伝子として、1.5 Mbの巨大な新しい遺伝子を発見してパーキン **parkin** と命名した。パーキン蛋白はユビキチンリガーゼ **ubiquitin ligase E3** であることを発見した。
- 3) パーキンソン病の新しい神経保護修復薬の探索として、免疫抑制作用のあるイムノフィリン・リガンドに注目して、**cyclosporin A, FK506, GPI1046** にアポトーシス抑制・神経保護修復作用のあることを見出し、そのアポトーシス抑制効果はグルタチオン (GSH) の増加によることが示された。
- 4) 神経栄養因子類を増加させてドーパミンニューロンの保護作用をもつ薬剤を探索しパーキンソン治療薬のうちで、ドーパミン・アゴニストのアポモルフィン、モノアミン酸化酵素B型阻害薬 **Selegiline** とその代謝物 **Desmethylselegiline** は、神経栄養因子類 **NDF, BDNF, GDNF** の生産を刺激することを見出した。

2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

- 1) 遺伝性パーキンソン病の原因となる新しい遺伝子パーキンの発見は国際的に大きいインパクトを与えた。遺伝子産物パーキン蛋白がユビキチンリガーゼ **ubiquitin ligase E3** である機能の発見は、細胞内不良蛋白のユビキチン・プロテアソーム系による分解の機能不全 (**Loss of function**) による発症機構を示唆する。遺伝性のみならず、孤発性パーキンソン病の分子機構の研究にも大きい手がかりを与えた。本研究の直後より米欧を中心として世界でパーキンの研究が始まり、2004年現在で約100に及ぶパーキン遺伝子の変異が世界で報告されている。パーキンの研究は、水野美邦を主任研究者として、さらに国際的に最先端に立って進められた。
- 2) 孤発性パーキンソン病で、炎症性サイトカインの増加・神経栄養因子の減少により、アポトーシス神経細胞死にいたる分子機構は、その後の世界の多くの研究で支持されている。炎症性サイトカインを生産する主な細胞は活性化ミクログリアと推定されており、パーキンソン病脳の神経炎症機構に大きい貢献をした。
- 3) 免疫抑制薬イムノフィリン・リガンド類、及び神経栄養因子の増加薬類の発見は、神経保護修復作用を持つパーキンソン病の新しい治療薬の開発に、有力な手がかりをあたえた。
- 4) 遺伝性パーキンソン病におけるパーキンの発見による細胞内不良蛋白の蓄積の概念と、孤発性パーキンソン病における炎症性サイトカイン・神経栄養因子の変化の発見に“神経炎症”とアポトーシスの概念の両者の関連について、現在さらに研究を進めている。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

- 1) パーキンの発見は、家族性パーキンソン病の遺伝子検査を、日本のみならず、米欧においても世界的に可能とした。パーキンは弧発型パーキンソン病でも感受性遺伝子である可能性がある。
- 2) パーキンソン病における、サイトカイン増加、神経栄養因子減少、アポトーシス関連因子の変化の発見は、脳はこれまで免疫寛容性があると考えられてきたが、活性化ミクログリアによる神経炎症”Neuroinflammation”の新しい概念の確立により、新しい創薬の道を開いた。

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

- 1) パーキンの発見は、パーキンソン病のみならず、アルツハイマー病や神経変性疾患全体において、細胞内ユビキチン・プロテアソーム系の異常による不良蛋白の生産・蓄積による神経細胞死の分子機構の、新しい概念と研究の方向を示した。
- 2) パーキンソン病における、サイトカインや神経栄養因子の変化、イムノフィリン・リガンドの神経保護修復作用の発見は、分子機構に新しい道を開き、新しい神経保護修復薬の開発に貢献した。パーキンソン病のみならず、アルツハイマー病のような神経変性疾患全体において、神経保護修復薬の開発の研究が国際的に進められている。

研究者氏名：吉川和明
研究課題名：アルツハイマー病の神経変性マーカー蛋白質に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>本研究ではアルツハイマー病脳のニューロン内部で起こっている病的変化を反映するマーカーを見出し、アルツハイマー病の早期診断のみならず病因の解明に役立てることを目的として行った。本研究では、アルツハイマー病の脳に沈着する Aβ の前駆体である APP に注目した。遺伝子導入細胞を用いた実験により、APP の細胞内蓄積はカスパーゼ 3 を活性化することを見いだした。また、APP によるカスパーゼ 3 による活性化に先だって、カルシウム依存性タンパク質分解酵素カルパインの活性化が起こること、APP 自身がカスパーゼ 3 の基質になり、APP Δ C31 がニューロン内に形成されること、APP Δ C31 自身もアポトーシスを促進すること（カスパーゼ非依存性）、アルツハイマー病のみならずニューロンが変性する際には APP の増加が先駆すること、などが明らかになった。したがって、ニューロンにおけるこれらの酵素活性の増加や APP 断片の蓄積が、アルツハイマー病の脳ニューロンの早期変性のマーカーとして有用であり、病因の解明にも寄与するものと考えられる。</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>従来、および現在の主流の考え方では Aβ がニューロンの間隙に蓄積することがアルツハイマー病の原因とされるため、その生成機構や排除機構の研究が精力的に進められてきた。当研究代表者らは、「アルツハイマー病におけるニューロン死は、APP が細胞内に異常に蓄積することが原因であり、Aβ の蓄積は随伴現象である」という仮説に基づいて、ニューロン死に先立って、カルパイン、続いてカスパーゼ 3 の活性化によるアポトーシスが起り、その過程で APP の分解断片である APP Δ C31 がニューロン内に蓄積することが起こることを実験的に明らかにした。この間、国内の病理学研究グループとの共同で、アルツハイマー病の脳でのこれらのマーカーの有用性を検討しようとしたが、研究期間中（1998-2000 年）には、証明することができなかった。しかし、その後、海外の研究グループからの報告がみられるようになった。したがって、本研究は先駆的なものであったと考えている。</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>研究レベルではアルツハイマー病の原因解明をすることが急務であり、最も優先されるべきと考える。たとえば、アルツハイマー病の研究においては、原因として外因性のものや環境性のもの（たとえばアルミニウムなどの金属類）などの仮説が消長を繰り返している。本研究では上記の我々の仮説、すなわちアルツハイマー病の原因は、ニューロンの内在性 APP の代謝異常であること、また、APP はニューロンの栄養状態や脳内微小環境の悪化によって蓄積することが明らかになってきた。したがって、環境毒や薬物による外因性因子の影響を検討または説明をする上で役立つものと考えられるが、行政的な観点からすれば貢献度は少ない。</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>本研究では、APP 遺伝子導入細胞モデルを用いてニューロン内で起こっていることを明らかにし、それが実際のアルツハイマー病脳のニューロンでも起こっていることを証明するという戦略をとった。これらは方法論的に多くの研究グループに示唆を与えてきたものと思われる。最近では、我々と同じようにニューロン内の APP とその代謝異常がアルツハイマー病の一次的な原因であることを主張する国外の研究者も増えてきている。したがって、本研究はアルツハイマー病の病因解明と治療戦略の確立に貢献したと考えている。</p>

研究者氏名：古川昭栄

研究課題名：神経栄養因子の産生調節による神経細胞の保護・機能修復に関する研究

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

本研究は抜本的治療法のない神経変性疾患や中枢神経軸索障害に効力のある治療薬を創製することを目的とした。

神経変性疾患の原因は様々であるが特定の神経細胞が死滅するという点では共通している。神経栄養因子は特定の神経細胞に作用して保護作用を示す生体内タンパク質であり、神経細胞の死の方には関係なく保護作用を示す。したがって生体内で神経栄養因子の産生を高める物質は、神経細胞には保護的に働くはずである。この観点から広く探索を行い、いくつかの有力な候補物質を見出した。ほとんどの化合物は時間切れ、資金切れで特許や論文にできなかったのは残念であった。特許化した物質は1件だけで、他に2つの物質に強い作用を見出した。この2つは以後の研究材料（神経栄養因子誘導物質）として研究に使用し、論文として発表している。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

本研究では比較的まとまった研究費の交付があり、初期の探索研究の段階で広い範囲を対象とすることができた。その意味ではこれまでにない研究スタンスで望むことができ、実際にいくつかの興味深い物質を見出した。しかし研究期間が短いため（3年）動物実験前臨床段階までは到達できず、研究期間が過ぎると研究費の欠乏から研究が滞ってしまった。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

研究が最終ゴールに到達すれば抜本的な治療薬につながる可能性もあり、医療費の軽減に寄与できるものと思われる。

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

本研究の概要をみたある製薬会社の研究者が「新しい切り口の創薬」ということで興味をもち、訪問を受けた。また、学会やシンポジウムでの成果の発表に対する質問や反応を通じて、本研究の視点が多少とも神経系疾患治療薬の開発に影響を与えていると感じたことも少なからずあった。医学・医療への貢献まで道は長いが、将来目に見えない形で貢献できる可能性はある。

研究者氏名：後藤雄一

研究課題名：ミトコンドリア脳筋症の発症予防と治療法開発の研究

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

(1) ミトコンドリア脳筋症患者培養細胞の樹立

多くの種類の mtDNA 点変異を有する患者の骨格筋や皮膚から、それぞれ筋芽細胞や線維芽細胞の樹立を行った。特に、自然経過で改善する乳児良性型チトクローム c 酸化酵素欠損症や変異 mtDNA 比率が改善した症例などの特殊例の患者細胞株を樹立できた。

変異 mtDNA 比率が改善した症例は、12.5 年の経過で骨格筋における 3243 変異の比率が 78% から 25% にまで減少し、臨床症状も改善した。その患者からインフォームド・コンセントを得て、線維芽細胞を樹立した。患者の mtDNA には、L 鎖複製開始点周辺に新規の多型がみつき、DNA 複製に関わる可能性が考えられた。また、この線維芽細胞を継代し変異率が変動するかどうかを確認したところ、3243 変異が上昇するクローンと低下するクローンが得られた。この 2 群を比較することで、3243 変異の変動に関わる新たな因子の同定に結びつく可能性がでてきた。

(2) 任意の DNA をミトコンドリアに導入する方法の開発

任意の DNA をミトコンドリアに導入することは、研究上の必要性からいろいろな方法が試みられている。DNA をコーティングしたタングステン粒子を外部から空気銃で細胞に打ち込む方法、ミトコンドリア移行シグナルをつけた DNA を用いる方法などである。われわれは細胞から一度ミトコンドリア分画を分離し、そこに外から DNA を導入した後、ミトコンドリアを細胞に戻す方法（2 段階導入法）を試みた。

前段階として、HeLa 細胞を用いて、従来から行われている遠心分画法で得られたミトコンドリア分画をフィルタリングした。この行程は 1 時間以内で終了した。この分画を電子顕微鏡で形態を観察すると、核の成分や他の細胞分画が比較的少ないサンプルが得られていることが判明した。内膜のクリスタも良く保たれたミトコンドリアが多数存在した。さらに、DNase 処理をした分画と処理しない分画を用いて、核成分の残りぐあいをサザン法で検討した。プローブは、mtDNA の部分プローブと核 DNA 上に存在するリボソーム RNA をコードする領域を認識するプローブを用いた。この分画を DNase 処理したものでは、サザン法で核のプローブで反応するものがなく、きわめて純度の高いミトコンドリア分画が得られていることが証明できた。

第 1 段階の、ミトコンドリア分画に外から DNA を導入する方法としてエレクトロポレーションを用いた。エレクトロポレーション前後のミトコンドリア膜を電子顕微鏡で観察したが、特に相違を認めなかった。導入する DNA としては、4kb の plasmid DNA を用い、導入の確認は PCR 法とサザン法を用いた。エレクトロポレーションを行ったミトコンドリア分画と plasmid DNA との混合液は、Dnase 処理を行ってミトコンドリア外に存在する DNA を除いてから DNA を抽出した。第 1 段階でエレクトロポレーションを行ったあと、plasmid DNA は確実に導入されていることをサザン法と PCR 法で確認した。

第 2 段階のミトコンドリアを細胞に戻す方法として、マイクロインジェクション法を用いた。まず前段階の方法で得られたミトコンドリア分画の浮遊液をそのままミトコンドリア DNA を欠く細胞（ローゼロ細胞）にインジェクションしたところ、cytochrome c oxidase (COX) 活性を有するミトコンドリアが光顕レベルで確認できた。しかし、インジェクションされたミトコンドリアは少量であり、しかも 1 週間以上の培養でも導入された細胞の選択的増殖は得られなかった。

(3) ミトコンドリア脳筋症モデルマウスの作製

ローゼロ細胞に患者由来のミトコンドリアを導入したサイブリッドは、変異 mtDNA を維持する効用とともに、サブクローンを行うことで変異率の高い細胞を得ることができるメリットがある。老齢マウスの脳内シナプスから得られた欠失 mtDNA を有するマウス-サイブリッドを作製し、欠失 mtDNA の比率の高い細胞を脱核し、受精卵と融合させることで、新たなマウスを作製した。

このマウスの特徴は、変異率の低い場合は臨床症状を示さずに2年間生存したのに対し、変異率の高い(約80%以上)場合は、おおよそ生後6ヶ月で腎不全で死亡する。死亡前の骨格筋、心臓、網膜などを検討したところ、ヒト疾患である Kearsn-Sayre 症候群ときわめて類似した病理所見を呈した。これらの事実は、このマウスが欠失 mtDNA を有するミトコンドリア脳筋症のモデル動物として、病態・治療研究にきわめて有用であることを示している。しかし、腎障害が強く早期に死亡するため、年齢が進んでから発現する中枢神経障害の研究には使用しにくい。

また、遺伝形式に関して、大きな問題を提起した。このマウスは、母系遺伝で欠失 mtDNA が伝わっている。通常ヒト疾患では、単一欠失を有する患者は散發性に認められる。したがって、多くは突然変異によるものと考えられている。しかし、例外的に、重複 mtDNA を有する場合に母系遺伝と考えられる症例の報告がある。実際、この一部のマウスでも骨格筋や血液に重複 mtDNA が検出できている。この事実から、直ちに重複 mtDNA を介して母系遺伝したとは結論づけられないが、このマウスの卵を詳細に調べることで重複 mtDNA と母系遺伝の関係、もしくは欠失 mtDNA 自体の母系遺伝の可能性についての研究が進められる。

2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

ミトコンドリア脳筋症患者骨格筋、筋芽細胞およびそれらを用いた各種サイブリッドの保存は、臨床研究や基礎研究の基盤となる。また、今回のミトコンドリア脳筋症のモデル動物の作製の成功は世界的に高く評価されている。(Nature GeneticsやNature Medicineに掲載された)。このモデル動物に対応するヒト疾患の病態解明、治療薬の投与実験などにきわめて有用になることは疑いない。

3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

研究資源として、病理学的、生化学的、分子遺伝学的に確定診断された培養細胞が多数確保できていることは、今後の疾患研究の発展に大きく寄与できると考える。特に、我が国及び海外の研究者への研究試料の提供が可能になっている。また、その後の患者由来細胞の保存の継続で、ミトコンドリア病患者由来の筋芽細胞は80例に達している。ヒューマンサイエンス財団等と協力して公共的なバイオリソース整備の一役を担えるものとする。

全国の医療機関から確定診断の難しい症例の問い合わせを受け、さらにその診断検査を行うことで、社会に貢献している。

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

(1) 研究資源の保存と利用

診断の確定した患者由来の試料の保存は、今後の研究を進める上の研究資源として利用することが可能であり、我が国及び世界の研究者にとって有用なものである。実際に、イギリスやスペインなどの研究者にも供与した。

(2) モデル動物の作製と利用

世界に先駆けて作製できた欠失 mtDNA を有するマウスは、ヒト疾患と極めてよく似た臨床症状を呈する。病態の理解、遺伝機構の解明、治療薬の投与実験の開始など、医学の進歩に大きく貢献できた。

研究者氏名：小島卓也
研究課題名：精神分裂病の病因的異質性に関する研究、精神分裂病の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究
継続年数：6年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>探索眼球運動の研究によって、統合失調症の基本的認知機能障害として、「外界に対する積極的な構えの障害」、「自己の行為の吟味・確認（自己監視機能）の障害」が抽出された。自己監視機能と関連した脳の形態変化として、右前頭眼野、右頭頂眼野、右下前頭回が抽出され、中枢回路網の機能として、これらの課題遂行中のfMRIの結果から統合失調症で両側視床と基底核の低賦活、および前頭前野の低賦活が認められた。また分子遺伝学的には自己監視機能障害と連鎖する部位として2番染色体の特定の領域が抽出され、4カ所の領域で有意な関連が得られている。以上のような基盤を持つ認知機能障害を用いて統合失調症の約75%を統合失調症として、非統合失調症の約80%を非統合失調症として判別する装置を開発した。</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>統合失調症の認知機能障害を「外界に対する積極的な構えの障害」、「自己の行為の吟味・確認（自己監視機能）の障害」として取り出した。とくに自己監視機能の障害が基本的な障害で、人種文化を超え、中核統合失調症に特徴的であり、生理学的、形態学的、分子遺伝学的基盤をもち、客観的診断法として利用できることを明らかにした。独創的で世界的にも類がなく、これを用いた遺伝子解析研究、日常臨床への応用など臨床・研究に利用可能な研究成果である。</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>中核統合失調症（家族性の統合失調症、陰性症状を示す孤発性統合失調症）を客観的に診断でき、臨床や研究に利用できる装置の基盤を完成させた。同時に統合失調症のハイリスク群を抽出でき、発症予防に用いることができる。中核統合失調症、辺縁統合失調症に分けた新しい診断分類を提唱したい。統合失調症の診断装置、医療診断機器として申請、広く臨床に用いられることが期待される。</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>統合失調症診断装置開発の基盤を作った。その後、統合失調症診断装置の試作機作成、普及機作成につながっており、間もなく臨床に用いられるようになると思う。統合失調症の発症予防の具体的方法を提示した。統合失調症の診断分類の変更資料に寄与した。分子遺伝学的研究、各種の生物学的研究に対してendophenotypic marker(中間表現型)として貢献している。</p>

研究者氏名：難波吉雄
研究課題名：臨床応用可能なアルツハイマー病の生物学的マーカーの確立に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>介護保険制度が導入された。おおむねその運営はスムーズに行われているが、痴呆の判定に関しては実際の状態よりも軽く判定されるといった問題点も指摘されている。また、DSM-IVなどの通常使用されている痴呆の診断基準では、アルツハイマー病と診断される時点において記憶・認知機能障害は中等度以上であり、早期であるとは言い難い。そこで本研究では、アルツハイマー病の診断により客観性を持たせるだけでなく、アルツハイマー病の早期診断、早期治療を可能とする、痴呆の進行度や治療薬の効果判定に資する、要介護認定が行われる際の痴呆の判定等に役立つといったことを可能とするべく、臨床応用可能なアルツハイマー病の生物学的マーカーの確立を目的として研究がなされた。その結果、アルツハイマー病患者において、摂取栄養の詳細な検討によって多価不飽和脂肪酸 n6 (リノール酸等) /n3 (EPA, DHA) 比が有意に高く食餌と体内脂肪酸の動態がアルツハイマー病の生物学的マーカーや予防の手がかりとなる可能性、6種類のタウアイソフォームの生物学的マーカーとしての可能性、画像検査では帯状回後部の血流変化が最初に認められること、70歳代では帯状回前部と海馬で、80歳代では海馬において初期の変化が認められ、さらに脳リハビリによる SPECT 所見の変化に関する検討では、認知機能の改善が明らかであった例では前頭葉前部での血流が維持・改善される傾向が認められたこと、Ihr の神経心理学的検査と MMSE との相関などの事実が明らかとなった。</p> <p>アルツハイマー病の早期診断を行う際には、神経心理学的検査、生物学的マーカー、画像診断を効果的に組み合わせていく必要性が示された。</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>研究目的にそって、生活習慣因子といった新たな視点からの生物学的マーカーの開発（食餌因子・睡眠等とアルツハイマー病の関連）、アミロイド、タウ等既存の物質に着目した臨床応用可能な生物学的マーカー開発の取り組み（タウオパチーの病態解析とアルツハイマー病との関連）、生物学的マーカーとしての画像診断とらえ方や評価法の検討（MCIと脳血流やMRI等の画像診断との関連性調査）、これらのマーカーと関連づけられる新たな痴呆等臨床症状の臨床指標の検討など、痴呆性疾患の早期発見、評価に組み組みがなされており、新しい知見を加えた。本研究は、アルツハイマー病を始めとする痴呆性疾患において、ただちには言えないものの疾患の予防治療に繋がる可能性があると考えられ、現在の本研究分野への貢献がなされており、さらなる研究の成果が期待されると思われる。</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>本研究課題については、基礎的研究分野と臨床的研究分野がチームワーク良く取り組みがなされた。その結果、痴呆性疾患の早期発見手法が萌芽され、食餌因子や画像診断を組み合わせることで、MCIといわれるような病態に代表される早期発見、さらには早期治療の重要性が認識された。またタウ研究に代表されるようなアルツハイマー病とは異なる疾患の鑑別に有用な成果が得られ、今後異なる病態ごとの治療や対応法が検討される</p> <p>素地がつけられた。また臨床評価の成果により介護保険における痴呆の評価に役立つ 成果が得られた。出版論文では、英文のみならず和文で発表したりすることが望ましいものはその対応がなされており、さらに一般の方に対しても積極的な広報活動にも取り組みがなされた。</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

- ・生活習慣因子に着目することにより、痴呆の予防といった概念を導入した。
- ・食餌因子に関する研究より、ある種の多価不飽和脂肪酸が抗痴呆薬としての機能を有する可能性を指摘した。
- ・痴呆性疾患のなかで、タウオパチーという疾患概念の確立に寄与した。
- ・臨床症状と画像診断を利用し、痴呆の早期発見の可能性を示した。
- ・様々な痴呆の評価法を検討することで、介護保険等現場における痴呆の評価法の検討に有用な情報提供を行った。

研究者氏名：鈴木義之
研究課題名：神経遺伝病の新しい治療法の開発に関する研究、神経遺伝病に対するケミカルシャペロン療法の開発
継続年数：6 年 （継続中、平成 16 年度まで）
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>主に β-ガラクトシダーゼ欠損症 (G_{M1}-ガングリオシドーシス、モルキオB病) を標的として、脳病変に対する治療薬の開発研究をおこなった。新しい有機合成化合物NOEV (N-octyl-4-epi-β-valienamine) が G_{M1}-ガングリオシドーシスモデルマウスの経口治療薬として有効であることを確認した。短期間 (1-3 週間) の水溶液経口投与により、脳組織の酵素 (β-ガラクトシダーゼ) 活性が上昇し、基質 (G_{M1}、G_{A1}) 蓄積が著しく減少した。使用したモデル動物は発症前の幼若個体であったが、現在、発症直前から長期投与を開始しており、症状発現が予防できることを確認中である。</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>新しい概念による脳の遺伝病の治療法の開発という意味で、高く評価されてよいと考える。ただし、まだヒト患者の治療までに至っておらず、研究の継続が必要である。</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>現在まったく治療法のない、中枢神経系を直接のターゲットとした研究であり、これが成功すれば、巨額の治療法である酵素補充療法に代わる経済効果があり、また障害児・者の介護福祉にかかる費用負担を著しく減らすことができるはずである。</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>まだ達成されていないが、まったく新しい治療的アプローチであり、単にひとつの病気だけでなく、遺伝病一般に応用可能である。</p>

研究者氏名：福土審
研究課題名：心身症と神経症におけるヒスタミン神経系の異常に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>21世紀の先進国においては、心身症・神経症を代表とするストレス関連疾患が国民の健康と経済に重大な影響を及ぼしている。その克服に向けた取り組みは、わが国の厚生行政上重要である。しかし、ストレス関連疾患の病態の中核をなす脳内神経伝達には不明な点が多い。一方、近年ヒスタミンがヒトの高次神経機能に関わる神経伝達物質であることが明らかになってきた。われわれは、ストレスにより脳の特定部位でヒスタミンを中心とする神経伝達物質が放出され、局所脳活動を賦活化する、そして、ストレス関連疾患（過敏性腸症候群、神経性食欲不振症、うつ病）において特定の局所脳が賦活化されるパターンがある、と仮説づけた。本研究では、(1) この仮説を positron emission tomography (PET)をはじめとする脳機能画像によって検証し、更に、(2) 動物実験によりヒスタミンとその関連物質のストレス関連疾患での役割を明確にした。</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>内臓刺激大脳誘発電位法とバロスタットによる脳腸機能評価法を開発した。また、ガス相法とメチルトリフレート法を用い、連続して高比放射能の選択的 H1 受容体リガンド[11C]-doxepin を合成する方法を確立した。</p> <p>これらを用いて、代表的なストレス関連疾患であり、かつ、慢性の内臓痛を主要症状とする過敏性腸症候群 irritable bowel syndrome (IBS) においては、脳から腸に向かう反応のみならず、腸から脳に向かう反応が異常であり、その反応にヒスタミンが関与することを明らかにした。H1 受容体ノックアウト (H1KO) マウスでは、の痛み刺激に対するモルヒネ鎮痛は野生型に比較して増大していることが明らかになり、H1 受容体は、痛み受容に促進的に作用していることが示唆された。また、大腸の微細運動を不安条件づけることをヒトにおいて証明した。その時の H2150 による PET 画像では、視床、前帯状回、網様体、および中心後回の局所脳血流量が増加した。このように、ヒトにおける内臓刺激下の脳機能 module、対応する脳部位、神経伝達物質（ヒスタミン）、情報処理パターン、これらの結果としての情動形成が判明した。この成果は、IBS の病態生理の解明にとどまらず、脳の意識形成に及ぼす末梢臓器信号の影響という脳科学における重要な問題を解く糸口たりうるものである。</p> <p>神経性食欲不振症患者では、末梢レプチン低下が、少なくとも、視床下部と副腎皮質のふたつのレベルで、視床下部・副腎皮質系機能亢進を起こす結果が見られ、そのモデル動物では、ダイエット・ハイの時のヒスタミン神経伝達機能の低下が見られた。これに対し、ヒスチジンや H3 受容体拮抗薬投与により病態が改善した。</p> <p>アレキシサイミアは、心身症患者に見られ、環境不適応を示す神経症やうつにも共通する心理機制である。感情認知をさせた時の脳内プロセッシングを H2150 静注法 PET により行い、正常者では感情認知により右前頭前野が賦活されるのに対し、アレキシサイミア尺度の高い被験者ではこれが見られず、代りに左前頭前野が賦活された。心身症のリスクとなる脳賦活様式を明らかにできよう。さらに、軽症うつ病患者において[11C]-doxepin-PET を行い、H1 受容体の減少が観察された。</p> <p>代表的なストレス関連疾患である IBS、神経性食欲不振症、うつ病、これら全てにおいて中枢ヒスタミンが病態に関与することが示唆された。以上の成果に基づき、ヒスタミン神経系をはじめとするストレス</p>

関連疾患の病態を明らかにする研究をさらに推進することは、深刻度を増しつつあるストレス関連疾患の克服、ひいては国民の福利厚生に繋がるものである。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

- 1) 達成度：ストレス関連疾患におけるヒスタミンの役割が、これまで想定されていたものよりも遥かに大きいことを明らかにし、当初の目的を十分に達成した。
- 2) 研究成果の社会的意義：これまで不明であったヒスタミン神経系の臨床的意義をストレス関連疾患において明らかにすることができ、その成果は社会的価値が高い。特に、ストレス関連疾患の病態に関連する物質を明らかにしたことは、深刻度を増しつつあるストレス関連疾患の克服、ひいては国民の福利厚生に繋がるものである。また、国際的にも着眼点と独創性が注目されている。本研究の成果は2004年10月15日のNHKニュース10でも取り上げられるなど、社会的な注目度が次第に高まっている。

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

- 1) ヒトにおけるPETによる新しい脳内神経伝達評価法がヒスタミン神経系を中心として開発された。
 - 2) 消化管へのストレスにより視床と辺縁系で脳血流量が増加し、特に辺縁系で内因性ヒスタミンが遊離し、大脳誘発電位が変化する。この反応はIBSで顕著であった。IBSでは脳内でヒスタミンを中心とする神経伝達の異常が示唆される。消化管の不安条件付け反応に帯状回、網様体、前頭葉眼窩回、小脳半球外側部が関与すると考えられた。
 - 3) 神経性食欲不振症モデルラットにより、摂食の神経伝達におけるヒスタミンの役割が明らかになった。また、末梢レプチン低下が、HPA系機能亢進に関与している可能性が示唆された。
 - 4) うつ状態でPETを用い、H1受容体を測定し、H1受容体の減少が見出された。ノックアウトマウスにより、疼痛の神経伝達におけるヒスタミンH1受容体の役割が明らかになった。
- 以上から、今後さらに今回確立した・脳機能画像を駆使し、ストレス関連疾患における、・遺伝子多型、ならびに、・生後から発症に至るまでの刺激の受け方（即ち学習）が、発症と病態生理にどのような影響を及ぼすのか、詳細な分析をすることが必要である。本研究はその基盤を形成したものである。

研究者氏名：岩坪威

研究課題名：蛋白質異常蓄積を標的とするアルツハイマー病新規治療法の開発

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

アルツハイマー病(AD)に代表される変性型痴呆症の病因として、アミロイド β ペプチド(A β)の凝集による老人斑形成をはじめ、遺伝要因と後天的要因により生じた特定蛋白の凝集が重視されている。本研究においては異常凝集物の形成過程とその原因を解明し、各段階の特異的阻害法を見出すことにより、新規根本的治療法の創出を導くことを目的とした。 γ セクレターゼに関しては、 γ セクレターゼの活性中心と考えられる PS ならびに PS 結合蛋白として同定された nicastrin (NCT), APH-1, PEN-2 について、RNA interference 法によるノックダウンならびに多重過剰発現を組み合わせ、 γ セクレターゼ複合体の形成・活性化機構を解析し、NCT, APH-1, PEN-2 はいずれも γ セクレターゼ複合体の形成と活性発揮に必須の結合蛋白であること、NCT, APH-1 が複合体の安定化を担い、PEN-2 は最終段階で活性化を担うことを示した。また PS と NCT, APH-1, PEN-2 の共発現により γ セクレターゼ活性が上昇することから、これら 3 者の cofactor が γ セクレターゼの基本構成因子であることを明らかにした。また γ -セクレターゼ阻害剤の系統的合成を行うとともに、in vitro γ セクレターゼアッセイ系を樹立し、NSAIDs の A β 42 特異的阻害機構について解析し、sulindac sulfide が A β 42 選択的 γ セクレターゼ阻害剤であることを示した。老人斑新規構成蛋白 CLAC は in vitro で A β の凝集を抑制する作用があること、塩基性アミノ酸クラスタを介して A β と結合することを示すとともに、脳に CLAC 前駆体を発現するトランスジェニックマウスの作出に成功した。AD 及びタウ関連痴呆におけるタウ蛋白の異常に関して、遺伝性タウオパチー FTDP-17 における遺伝子変異及び異常リン酸化がタウの凝集と蓄積に与える影響について検討し、FTDP-17 変異及びリン酸化はタウ蛋白の異常線維形成を促進すること、R5H など新規 FTDP-17 変異症例の蓄積タウ分子種を明らかにした。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

プレセニン、A β 、CLAC、タウを標的として変性性痴呆疾患における蛋白質異常蓄積の分子機構を多面的に研究し、病態解明、治療法開発に直結する成果を得ることができた。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

国民の健やかな生活を脅かすアルツハイマー病の病因にかかわる分子機構を解明し、 γ セクレターゼやタウの治療的有用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。

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

アルツハイマー病で β アミロイド産生を担う膜内蛋白質切断酵素複合体 γ セクレターゼの形成機構を解明した点（高杉ら、Nature 2003）は大いに評価できると考える。

研究者氏名：高嶋幸男
研究課題名：精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究
継続年数：1 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>剖検脳と生検筋では、如何なる遺伝子解析の進歩にも対応できるように広範囲の疾患、広範囲の年齢を収集し、情報を共有化した。このネットワークは外国の脳バンクに勝る点である。</p> <p>診断と研究を目的とする文面を入れて承諾書を作成した。これは従来の承諾より倫理面を文章で表現したものである。遺伝子解析を含めた承諾書も作製した。</p> <p>HOSPnet を使って、情報のネットワークを構築した。生検筋例は 1100 例以上、剖検脳は 900 例以上を蓄積した。数的には目的をほぼ達成したが、登録を充実させ、逐次、試料の更新が必要である。更に、年々新たな稀少疾患が蓄積された。てんかん等では、承諾を得て、外科切除組織を多数集積した。</p> <p>剖検脳では 15 課題が共同研究で進行した。遺伝子発見に伴い、保存試料が活用されて遺伝子診断のみならず、蛋白発現による病態解明等、多くの研究が進んだ。ポストゲノムの時期には、ヒトの組織は益々重要である。</p> <p>生検筋では 30 課題が進行した。新しい筋疾患遺伝子発見や病態解明に貢献するのみならず、反復生検による病態の進行や治癒の判定にも有効である。RRNを利用した個別研究も進行した。</p> <p>精神疾患DNA検体の集積は主にシステム立ち上げのための準備を行った。DNA 保存の点でRRNとしても、重要である。</p> <p>試料保存に関して重大な問題があり、国立精神・神経センターへの試料集積はできないが、ナショナルセンターでの剖検の試料保存は疾病を撲滅する上で極めて必要であるので、死体解剖保存法 17 条にナショナルセンターの追加を希望する。</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>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。リサーチリソースネットワークが国内に形成された。ヒト脳組織を用いた研究が活発となった。</p> <p>ネットワークの構築は稀少疾患を蓄積し研究するのに、特に有益である。稀な疾患は多数の施設で集めないと研究は進まない。情報のみの共有でも役立つ。</p> <p>研究計画のスタートに情報は重要である。症例が集まるといことが分からないと研究計画ができない。</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>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、これは政策医療ネットワークに継続された。</p> <p>脳組織バンクは、定着して、事業化へ向かっていたが、一部の新聞報道の関係で、剖検脳研究班が中断されたことは極めて残念である。</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

情報の共有化による研究利用の必要性があり、情報発信はナショナルセンターの役目である。

ネットワークを活用した研究成果の実証として、筋疾患では、新しい遺伝子の発見に貢献している。

Nature に掲載された Danon 病の遺伝子発見の報告がある。診断サービスと共に、基礎研究資源の基盤となっている。脳疾患でも、新しい疾患の遺伝子の発見や新しい病態の解明に貢献している。DRPLA、アルツハイマー病、封入体病等は神経病理学的研究の成果である。セロイドリポフスチン代謝異常や脳回形成異常の遺伝子発現等、多くの報告がある。

クロイツヘルド・ヤコブ病は国立病院でケアしなければならないので、病態解明と治療法開発の共同研究のネットワークを作り、成果を上げるべきである。

研究者氏名：吉川武男
研究課題名：機能性精神疾患の系統的遺伝子解析
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>1. 全国規模の統合失調症共同研究組織である JSSLG を支援し、日本人最初の統合失調症連鎖研究を報告した。</p> <p>2. 全国規模の気分障害共同研究組織である JGIMD を組織し、大規模遺伝解析研究に使用できるサンプルを収集した。</p> <p>3. 合計 200 あまりのサンプルを株化し、将来のゲノムバンクの基盤を作った。</p> <p>4. その他、気分障害の動物モデルを用いた新規ゲノムアプローチ、およびヒト精神疾患における精力的な候補遺伝子解析を遂行した。</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>1. 統合失調症の連鎖解析については、日本人で初めて遂行し報告した意義は大きいと思われる。</p> <p>2. 遺伝学研究全般として世界のトップレベルと比較すると、サンプル規模を今後もっと大きくしていく必要があると思われる。</p> <p>3. 気分障害の動物モデルを用いたゲノム研究は、世界に先んじることができたと思われる。</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>いくつかの精神疾患候補遺伝子について、遺伝子多型と表現型との関連に関して特許は申請した。しかし、治療薬その他実用に供せられる精神疾患感受性遺伝子の確固たる特定までには至らなかった。これは世界レベルでも未だブレイクスルーがない状況であり、今後の継続的な努力が必要な課題である。</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>精神疾患の発症に関係する遺伝子は、人種による差異が存在すると考えられている中で、日本人サンプルを用いて精力的に遺伝子解析をし、疾患に関係する可能性のあるいくつかの遺伝子座位および遺伝子を見いだした点。</p>

研究者氏名：吉良潤一

研究課題名：多発性硬化症の神経免疫学的研究—疾患感受性および疾患抵抗性遺伝子を利用した視神経精髄型多発性硬化症の責任自己抗原の検索

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

多発性硬化症 (MS) には、臨床症候が視神経と脊髄に局限する視神経脊髄型 MS (OS-MS) と、その他の中枢神経系にも障害の及ぶ通常型 MS (C-MS) の 2 病型がある。両者は臨床的、免疫学的に病像が異なることを我々は明らかにしてきた。即ち、OS-MS は、・高齢発症、・女性に多い、・頻回の再発、・障害度の進行が早い、・二次性進行性が少ない、などである。日本人を含むアジア人種では OS-MS の比率が高いことが知られている。我々の研究グループでは、C-MS の疾患感受性遺伝子は欧米白人の MS と同様に HLA-DRB1*1501 アリルであり、一方 OS-MS では HLA-DPB1*0501 アリルと正の相関があることを発見した。更に、この 2 つの病型より樹立されるミエリン蛋白に対する自己反応性 T 細胞のエピトープの認識も、OS-MS では MOG へ、C-MS では PLP へ拡大する傾向にあるなど、これら 2 つの病型には自己反応性 T 細胞レベルにおいても差があることを報告してきた。本研究では、日本人に頻度の高い OS-MS の責任自己抗原の同定を行い、更に OS-MS の疾患感受性遺伝子のトランスジェニックマウスを作成し、OS-MS の動物モデルの樹立を目指した。一方で、九大・北大での多数例の MS 患者を集積し、MS の各病型ごとの新たな疾患感受性・抵抗性遺伝子 を発見することも系統的に行った。

我々は、ヒト脊髄 cDNA 発現ライブラリーを OS-MS 患者血清にてスクリーニングすることにより (SEREX 法)、5 つの異なる候補自己抗原を同定しえた (Rabaptin-5、Heat shock protein105、NSD1、KIAA1640、KIAA0610)。この候補抗原のうち、Heat shock protein 105 (HSP105) の生体内における発現は、精巣と中枢神経系に特異的であり、中枢神経系の中でもニューロンでの発現が高いことが知られていることから、HSP105 について重点的に検討を進めた。

MS と HSP105 に対する免疫応答の関連について、・MS 患者血清における抗 HSP105-IgG 抗体の上昇、・MS 患者由来 CD4+CD45RO+ T 細胞の HSP105 に対する増殖反応の亢進、・MS 病巣における HSP105 蛋白発現量の増加、・MS 患者、並びに健常者由来 PBMC での HSP105 に対する IL-10 産生細胞数は、IFN- γ や IL-4 産生細胞数に比べ著明に増加しているが、この応答が MS 患者では健常者に比べ有意に低下していた、・完全フロイントアジュバントと HSP105 蛋白の免疫では EAE の発症は認められないものの、HSP105-DNA ワクチンを予め投与することで EAE の増悪が認められた。これらのことより、HSP105 に対する Th1 あるいは Tc1 応答は病勢を増悪させると推測され、HSP105 の発現がニューロンで高いことからこの応答が軸索障害に関わるものと考えられた。一方で、通常の HSP105 に対する免疫応答は IL-10 等の抗炎症性サイトカインを産生も誘導し、この応答の MS 患者における低下が、MS 病勢の増悪・発症に関わるものと考えられた。

疾患感受性・抵抗性遺伝子の検討では、PCR-RFLP 法により vitamin D receptor (VDR)、estrogen receptor (ERG)、heat shock protein 70 (HSP 70)、interleukin (IL)-1b、IL-1 receptor antagonist (ra)、tumor necrosis factor (TNF)- α 、vitamin D-binding protein (DBP)、IL-2、Apo-1、b2 adrenergic receptor、血漿型 platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH1) などの遺伝子多型について解析を行った。その結果、VDRG 多型 (bA) および ERG 多型 (P|aL) の割合が、健常対照に比べ C-MS 患者で有意に多いことから、VDRG 多型および ERG 多型が C-MS の疾患感受性に関与するこ

とが示唆され、さらに、ERG 多型 (Xba I 多型) が C-MS の発症年齢に関与している可能性が示唆された。血漿型 PAF-AH 遺伝子多型において、女性患者では重症型 OS-MS と血漿型 PAF-AH を不活性化する遺伝子変異 (G994→T) との相関が認められた。この遺伝子変異のキャリアーは、血漿、血清の PAF-AH 活性が低下していることを確認した。今後 PAF の選択的阻害剤 (etizolam) などを用いた新規治療法の可能性が期待された。このように C-MS、OS-MS でそれぞれ異なる疾患感受性遺伝子、重症化関連遺伝子の同定に成功した。

OS-MS の動物モデルの作成にあたっては、疾患感受性遺伝子である HLA-DP5 (DPA1*02022/DPB1*0501) cDNA のクローニング、インバリアント鎖プロモーターを持つ pDOI-6 ベクターを用いたコンストラクトの作成、各 DNA フラグメントのマウス受精卵への co-injection により、4 匹の founder が得られた。現在、これらのマウスを用いた MOG による EAE の誘導を行っている。

2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

MS は自己免疫疾患と考えられているが、その病因は明らかではない。これまで、ミエリン蛋白を中心として各種の自己抗原が報告されているが、本研究にて MS の新規自己抗原として同定された HSP105 は、元来、中枢神経系においてはニューロンでの発現が多く、MS における軸索傷害に関連する可能性が考えられる。このような自己抗原はこれまでに報告はなく、同定しえた意義は大きく、今後更に MS 病態への関与を明らかにすることは重要と考えられる。また、我々は OS-MS の疾患感受性遺伝子である HLA-DPB1*0501 遺伝子のトランスジェニックマウスを作成し得た。このトランスジェニックマウスは、今後 OS-MS の病態解明に役立つものと考えられ、作成し得た意義は大きい。

MS は、遺伝要因と環境要因により規定される疾患である。人種の違いは遺伝要因に直結し、発症率や病型の偏りに影響を及ぼすと考えられる。OS-MS の疾患感受性遺伝子である HLA-DPB1*0501 アリルは、コーカシア系白人においては稀な多型であるが日本人においてはありふれた多型であり、このことは OS-MS の発症に寄与している可能性を示唆する。このように欧米白人における MS の疾患感受性遺伝子が、人種の異なるアジア諸国で通用するかを検討していくことは極めて重要である。現在、中国人 OS-MS の HLA-DR, -DP アリルの解析を行っている。本研究においてこれまで検討してきた多型のほとんどは、コーカシア系白人において MS との相関が報告されているものであるが、TNF α 、IL-1 β 、IL-1ra、HSP70、IL-2、Apo-1、 β 2 adrenergic receptor などでは日本人 MS との相関は認められなかった。一方、PAF-AH 多型は女性の重症型 OS-MS で相関が認められるなど、OS-MS 特異的多型が初めて発見された意義は大きいと考えられる。さらに日本人 C-MS に特異的な遺伝子多型 (VDRG 多型、ERG 多型) が世界に先駆けて新たに同定されたことも高く評価できると考える。

3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

近年、MS 並びにその動物モデルである EAE において、サイトカインやケモカインなどを標的とした治療法 (遺伝子治療を含む) が開発されてきている。我々が今回示した OS-MS と C-MS の相違以外にも、OS-MS の病理所見では C-MS とは異なって好中球の浸潤が認められることや、OS-MS の髄液の 16 種類のサイトカイン/ケモカイン多項目同時測定により IL-17 や IL-8 が OS-MS で特異的に高いことを我々は最近明らかにした。このことは、OS-MS と C-MS で同じ治療法で効果の違いが現れる可能性が高いことを示している。新規治療法を日本において検討する場合や日本人 MS の治療ガイドラインを作成する場合には、常に OS-MS の存在を意識することが不可欠といえる。この視点から、我々の行っている OS-MS と C-MS の相違の追求は極めて重要である。さらに、OS-MS 動物モデルの作成は重症度の高い OS-MS に特異的な治療法の開発につながると期待される。また、日本人の MS における疾患感受性・抵

抗性遺伝子多型のデータの蓄積は、将来、日本人 MS の治療法開発の方向性の決定や新規治療法の効果の予測などに役立つものと考えられる。

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

本研究を通じて OS-MS と C-MS の病態の差が広く内外で認識されるようになった。アジア諸国合同の MS のカンファレンスでも OS-MS が取り上げられ、また Lancet Neurology 誌への OS-MS の総説の執筆により欧米でも広くその存在が認識されるようになった。これらを通じて、MS の医療において、OS-MS の特性に配慮した医療（欧米人の MS の治療データをそのまま全て適用するのではなく OS-MS の特性に配慮した）が行われるようになってきている。

2004 年度に 15 年ぶりに実施された厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班による MS 全国臨床調査でも OS-MS に多くの部分が当てられることとなった。また、日本人 MS の疾患感受性・抵抗性遺伝子多型のデータの蓄積は、新規治療法の効果の予測や日本人 MS に向けた治療法開発の方向性の決定に役立つものと考えられる。さらに、OS-MS の動物モデルの開発は、将来的には重症度の高い OS-MS の新規治療法の開発に貢献するものと考えられる。