

(中間評価)

ストレス性脳機能障害とその修復過程の分子機構の解明 および治療法の開発

(研究期間：第 期 平成 12 年 ~ 14 年)

研究代表者：加藤 進昌 (東京大学医学部附属病院)

研究課題の概要

本研究は、これまで心の問題として考えられていたストレス性精神障害を科学的に明らかにし、この原因解明を突破口として、薬物などによる治療法および予防法を確立することである。そのため、前期(3年間)では以下を目標として研究活動を行った。

- ストレス性精神障害を診断する脳機能検査法の確立
- ストレス反応の分子メカニズムの解明
- ストレス脆弱性成立のメカニズム
- ストレス脆弱動物モデルの作成
- 治療薬候補の合成と前臨床試験

これらの成果を元に、今後2年間では PTSD に関する総合的な科学的アプローチの開発やストレス脆弱性を作る環境因子の解明、新しい治療薬の導入を最終目標として設定している。

(1) 総 評

このグループは、遺伝・環境・臨床の3つの切り口からこの問題にアプローチしており、それぞれのサブテーマにおいては、ストレス精神障害の発症機構に関連する分子機構をはじめとして、一定の成果が出ている。しかし、それらの分子機構の知見が、精神障害を説明し解明するには、まだ距離がある。

既に一流国際誌等にも成果が発表され、特に一般向けにも情報発信していることは、高く評価できる。社会的に関心の高い研究であるのでこれまで以上に一般の人々へ成果をアピールし、認知されることが期待される。

<総合評価：b>

治療の面から PTSD を考えると、急性期・病態形成期・慢性期に分けた考え方が必要であろう。それぞれの時期における病態解明とそれに応じた治療の可能性を考えて、研究テーマを絞ることが望ましい。

また、認知神経心理学的研究の不足が弱点であるので、大脳辺縁系及び大脳前頭葉機能研究などの生理学的研究者からの助言や、共同研究を進めることが望まれる。

<今後の進め方：b>

(2) 評価結果

遺伝(ストレス脆弱性)研究

ストレス応答が発達依存的に変化する脳部位やそれに関する遺伝子を明らかにした点は、ストレス応答性の神経回路および分子カスケードの解明に役立つ。高い機能を有しかつ薬理的治療を考える上で重要な複数の遺伝子多型との関連を示唆する結果が得られた。母子分離ストレスによって、成熟期にストレスに脆弱な個体の形成されることが明らかとされ、成人期ストレス性精神障害の予防という観点から幼小児養育環境が重要であることが実験的に証明された。また、ボンベシン、ニューロテンシンを始めとする神経ペプチドの受容体(G蛋白質共役型)がストレス反

応に重要な役割を果たしていることを明らかにし、それらの受容体欠損マウスがストレス性精神障害モデルとして有用であることが示された。

以上の成果があがっていることから、一定の評価ができる。

環境（ストレス応答）研究

GR と MR の細胞内ダイナミズムや核内での転写制御の成果については Mol.Endocrinol、海馬でのステロイドホルモン作用および情報伝達制御については Neuroscience などの論文に掲載されており、一定の成果が上がったことを示している。脳の高次機能である記憶およびストレス応答の分子レベルでの解明に寄与しており、今後ストレス性障害、特に PTSD などの作用機序を検討する上で価値がある。養育環境の脳科学的研究は現在日本では殆ど行われておらず、児童のメンタルヘルスの必要性が叫ばれているなかで大切な研究とみなされる。海馬障害モデルとストレスモデルについて、分子生物学的手法と電気生理学的手法を用いてそのメカニズムを詳細に研究した点は重要である。また、生物時計の中核と末梢との解離の実証や新規時計遺伝子の発見など、科学的価値の高い研究成果が得られたが、PTSD との関連について今後期待される。

一部当初の目標からはずれた研究も見受けられ不十分感はあるが、一定の成果が上がっており、概ね評価できる。

臨床（診断と治療）研究

今回、地下鉄サリン事件という単一の心的外傷体験に起因する若年成人女性を被験者とし、小脳及び補助運動野等にも PTSD 症状に関連した機能変化の所見が示されたことは、PTSD 症状の神経ネットワーク構造の解明に大脳辺縁系に加えて新たな糸口を与えるものであり、解明に結びつけば、その糸口として科学的価値は高いと考える。また、ストレス症状である侵襲的な想起と、それに伴った海馬・扁桃体の形態および機能が関連するという研究成果は、重要な示唆を含んでおり、さらに因果関係が明らかになることで、PTSD の発症機序理解、さらには予防及び治療に繋がるストレスと脳の関連の解明が期待される。

海外でのストレス性精神障害の脳機能研究の追従にとどまらず、世界に先駆けて NIRS を用いた PTSD 研究を行ったことや、EMDR の効果の脳科学的基盤の解明を手掛けていることなどは、本研究のオリジナリティを示すものとなり得る。さらに、fMRI によるサブリミナル視覚刺激を用いた研究も、検査者の主観や被験者による作偽が介在する余地が無い完全に客観的な診断指標を確立しうる点で先導的である。

コルチコステロン慢性投与ラットの行動薬理や脳の病理変化や dexamethasone の 18 フッ素化標識体合成のオリジナリティは高い。また、ラット *ex vivo* オートラジオグラフィ法や、サル版 3DSSP も独創性の高い測定法である。これらから得られる成果は科学的価値がある。海馬における CA4 と perforant pathway を中心とする神経線維の脆弱性を見出したことは、科学的価値がある。

現代の認知理論と記憶理論の成果を踏まえて、理論的に妥当なストレス性精神障害の病態に迫りつつあり、治療法の開発にもつながることが期待できる。

治療研究においては計画から大きく遅れているが、以上の成果があがっていることから、一定の評価ができる。

(3) 第 期にあたっての考え方

総評に示す通り、分子機構をはじめとして良い成果が幾つかあがっている。生理学的アプローチを加えて各リエゾン間の共同研究を進め、研究目標を絞り、診断法の確立と治療法の開発に積極的に取り組んでもらいたい。

その意味では、第 期にあたっての考え方は、最終目標の達成に向けて、一部グループの入れ替え、追加などを計画しており、概ね改善が期待できる。その結果、新

しい治療薬の開発や、予防法の確立がなされれば、社会への貢献は多大なものと考え
るが、あと2年で一定の成果を上げるには相当の努力を要する。

(4) 評価結果

総合	今後の進め方	1.進捗状況		2.目標設定		3.研究成果			4.研究体制	
		(1)達成度	(2)進捗状況	(1)設定	(2)最終	(1)科学価値	(2)科学的波及効果	(3)情報発信	(1)指導性	(2)連携・整合性
b	b	b	b	b	b	b	b	a	b	b

「ストレス性脳機能障害とその修復過程の分子機構解明
及び治療法の開発」

第 期 (期移行の考え方：体制移行図) 第II期

1. 遺伝(ストレス脆弱性)グループ

- (1) ストレス性精神障害の発症および再燃の分子機構の研究
- (2) ストレス性精神障害モデル動物の開発と新たな予防・治療法確立への応用に関する研究(終了)
- (3) ストレス脆弱性に関連する遺伝子の探索に関する研究
- (4) ストレス関連遺伝子のクローニング

2. 環境(ストレス応答)グループ

- (1) ストレスに伴うステロイド受容体の核内移行に関する研究
- (2) Cre/loxP法を用いた外傷後ストレス障害の分子病態の研究(終了)
- (3) 精神神経免疫学的アプローチによる情動ストレスと関連する海馬細胞内分子カスケードおよび神経細胞死の死と再生のメカニズムの研究
- (4) ストレス脆弱モデル動物におけるストレス反応変化の生理学的基盤に関する研究
- (5) 体内時計の内的脱同調による睡眠覚醒リズム障害の発症機序と動物モデルを用いた睡眠覚醒リズム障害の発現機序に関する研究

3. 臨床(診断と治療)グループ

- (1) PTSDのファンクショナルMRIにおける脳画像診断法の研究(終了)
- (2) ストレス性精神障害における三次元MRIによる脳画像診断法の研究
- (3) ストレス性精神障害における認知神経心理学的研究
- (4) 非侵襲的脳計測システムによるストレス性精神障害の脳機能研究
- (5) 動物PET等を用いたストレス性精神障害における脳機能変化の解明と治療薬開発
- (6) ストレス反応におけるヒト脳の組織病理学的研究

1. 遺伝(ストレス脆弱性)グループ

- (1) ストレス性精神障害の発症および再燃の分子機構の研究
- (2) ストレス関連遺伝子のクローニング
- (3) ストレス脆弱性メカニズムと治療薬の開発に関する研究

2. 環境(ストレス応答)グループ

- (1) ストレスに伴うステロイド受容体の核内移行に関する研究
- (2) 精神神経免疫学的アプローチによる情動ストレスと関連する海馬細胞内分子カスケードおよび神経細胞死の死と再生のメカニズムの研究
- (3) 体内時計の内的脱同調による睡眠覚醒リズム障害の発症機序と動物モデルを用いた睡眠覚醒リズム障害の発現機序に関する研究
- (4) ストレス反応変化の生理学的基盤に関する研究
- (5) 遺伝子改変細胞・動物モデルにおけるストレス応答の細胞内シグナル伝達・遺伝子発現パターンと形質・行動の変化

3. 臨床(診断と治療)グループ

- (1) ストレス性精神障害における三次元MRIによる脳画像診断法の研究
- (2) ストレス性精神障害における認知神経心理学的研究
- (3) 非侵襲的脳計測システムによるストレス性精神障害の脳機能研究
- (4) 動物PET等を用いたストレス性精神障害における脳機能変化の解明と治療薬開発
- (5) アジアにおけるPTSDの疫学研究(アフガン、台湾、日本在住日系ブラジル人)
- (6) 青少年非行とPTSDとの疫学的関連に関する研究
- (7) ストレス反応におけるヒト脳の組織病理学的研究