

脳血管障害による「神経細胞死」の予防と治療についての研究

(研究期間：第 期 平成13～14年度)

研究代表者：川合 述史(埼玉大学工学部)

研究課題の概要

超高齢化社会を目前にしているわが国において、老人性痴呆疾患への対策は今後の医療の最重要課題の一つである。本研究はわが国における痴呆症の原因の過半を占める脳血管障害による神経細胞死に焦点をあて、脳虚血後に起こる神経細胞死に関する基礎的なデータの解析を行い、さらにこれに基づいた細胞死保護薬の開発を目指したものである。研究プロジェクトは対象とする実験動物により、げっ歯類およびサルを用いた2つのグループに大別できる。第一の研究グループは虚血動物モデルとして広く使用されているスナネズミ、ラットに加えて、遺伝子操作の可能なマウスを用い、ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを作成し研究対象に加える。これらげっ歯類を用い、実験的に短時間の虚血負荷を与えた後、脳組織とくに海馬、小脳あるいは基底核における変化を単一細胞レベルで解析する。スライスパッチクランプ法などの電気生理学的手法、カルシウム蛍光イメージングを利用する光学的手法、免疫電顕法や免疫組織化学法などを駆使し、細胞死につながる一連の分子カスケードとしてグルタミン酸性神経伝達に関わる受容体分子、細胞内情報伝達分子、あるいは蛋白分解酵素(プロテアーゼ)の動態を詳細に研究する。またこれらの情報をもとに、細胞死防御のための遺伝子導入をめざしベクターの脳内投与による治療法を開発を進める。さらに遺伝子改変動物を作成し神経細胞死におけるプロテアーゼの役割を詳細に検討する。第二の研究グループはげっ歯類で得られた基礎的な知識に基づき、よりヒトに近い霊長類について研究を拡げる。ニホンザルの虚血性神経細胞死モデルを開発し、虚血後の細胞死に関わる諸因子、とくにカルシウムプロテアーゼであるカテプシン等の細胞内分子の役割を明らかにする。またPETによる脳画像撮影法により、虚血時の脳血流変化や代謝過程についてアイソトープを用いた生化学的手法により解析し、神経細胞死に至る脳内機構や虚血サルを用いた学習障害に対する治療効果を検討する。

このように、本研究はげっ歯類から霊長類にいたる実験動物を用い、虚血後神経細胞死に至る過程で細胞内に起こる病的変化を、単一細胞レベルから遺伝子レベルに至るまで多面的に解明することを目標として各研究担当者が相互に密接に情報交換を行いながら積極的に共同研究を行った。

(1) 総評

我が国における脳血管障害による死亡率は第2位であり、また脳血管後遺症に苦しむ患者の数も多数にのぼる。特に近年高齢化社会が進み社会的問題となっている痴呆の原因の約半数は脳血管障害によるものである。このような状況から脳血管障害の克服は国民全体の課題といえる。本研究課題は脳血管障害による「神経細胞死」の予防と治療に関し方法論の開発を目指すものであり、この観点からもその成果が期待されるものであった。

本研究課題は、「脳を守る」という領域の中で、上記のように重要である脳血管障害の神経細胞死について、基礎研究と臨床研究との連携により行われたものである。第一のグループでは、げっ歯類を用いて脳虚血時における分子動態の解明を目指した。研究手法としても、抗原露出法による可視化解析、電気生理学的解析、ベクター利用による遺伝子導入

などと多角的に取り組みが行われている点も多く基礎データを得たことに寄与している。特に第一期からはノックアウトマウスやトランスジェニックマウスの重用により、脳虚血時の分子動態の解明が加速されたものといえる。さらに第二のグループでは、第一のグループで得られた知見をもとに、霊長類の虚血モデルを用いた細胞内分子の動態を解明することにより、治療や予防に関する方法論を具体的に提示されたことは大きな成果といえよう。さらに臨床応用に進むためには、虚血後の神経細胞死の機序はネクローシスが主であるとの結論であるが、アポトーシス関与に関するさらなる検討など討議を深める必要がある。中間評価の際に付加的に期待された、急性期と遅発性期それぞれの神経細胞死の解明には至らないものの、波及効果の高い優れた成果が挙げられたものといえる。

今後この分野の研究について、臨床応用を見据えた達成目標を明確化したプロジェクト型の研究体制が有効なものとして考えられ、本研究課題から得られた見解として、各研究テーマの有機的な連携を図ることがより一層効果的な成果を創出するものとなることを提言する。

<総合評価：b . 優れた成果が得られた研究であった>

(2) 評価結果

目標達成度

脳血管障害による「神経細胞死」の治療と予防という観点に立つと、世界をリードする独創性に不足感がある一方、カルパイン - カテプシン仮説をはじめとした、具体的目標の達成が数多くされており一定の評価ができる。

研究成果

科学的価値の高い成果を論文として世界に発信したことは十分評価ができる。これらは予防や治療の解明には至らないものの、治療への可能性を切り開いたといえる成果である。今後、臨床分野の応用への波及効果は大きく期待できるものである。

また、情報発信については、重要な成果が国際的に論文引用されていることから十分に行われていると考えられ、国内に向けても本研究課題の成果を本にまとめ出版するなど努力をしており、一定の評価ができる。

研究計画

神経細胞死の予防と治療に向けた目標は重要であり適切であった。また、基礎研究と臨床研究をうまく結び付けており、目標達成のためのチーム編成として適切なものであったといえる。

研究体制

研究計画段階から、研究統括を中心として基礎の研究者と応用の研究者をとりまとめ、具体的な成果に結び付けたことは評価できる。さらに研究の隙間を埋めることができたのであれば、より一層の効果があがったのではないか。

中間評価の反映

中間評価の際のコメントであった「霊長類を用いた研究への期待」は反映され成果まで結び付けているものの、その際のチームの組み替えにおいて合理的説明が明確ではなかった。

(3) 評価結果

総合 評価	目標 達成度	研究成果			研究計 画	研究体制		中間評価 の反映
		科学的・技 術的価値	科学的・技 術的波及 効果	情報発信		代表者の 指導性	連携・ 整合性	
b	b	b	a	b	a	b	b	b