

特集2

精神・神経疾患研究の新たな道を開く

さまざまな病気を治療する先進的な医療技術が生まれる中、今も治療が難しいのが、アルツハイマー病など脳神経の損傷を伴う神経疾患や、うつ病をはじめとする精神疾患だ。いずれも、診察時に客観的に検査できる項目がまだ少なく、診断も困難な分野である。こうした状況を改善し、新しい診断法や治療法を生み出そうとする意欲的な研究領域が、JST CRESTにある。

基礎と臨床の連携から診断・治療イノベーションを目指す

異なる分野・手法が結び付いた独創的な研究課題の数々がもたらす新たな可能性

臨床の視点が 疾患研究を導く

樋口 日本は認知症300万人時代を迎え、うつ病や子どもたちの発達障害も増加の一途をたどっています。精神・神経疾患への社会的な注目度が高まる中、その多くには、根本的な治療法がまだありません。特に精神疾患については、原因もほとんどわかっていないのが現実です。

梶井 社会的なニーズはとても高いですね。私たち製薬会社もこれに応えたいのですが、わからないことが多すぎるので、非常にリスクが高い。新しい治療法の開発に向けた基本的な道筋は、やはり公的助成で多くの知を集めて示してほしい状況です。方向性が明らかになり具体的な治療薬を絞り込んでゆく段階になれば、民間を中心に進めていけます。

樋口 そこでCRESTでは、基礎研究と臨床の現場を結び付けて、治療につながる方向性をより組織的に導くために、精神・神経疾患の診断や治療に向けたイノベーションをテーマとする研究領域を立ち上げました。例えば、臨床現場で実際の患者さんから得られたMRIや脳波などの画像診断やリスク遺伝子の情報をもとに、基礎研究の先生がそれを再現した動物モデルで解析する、というような今までにない取り組みも必要だと考えています。

梶井 それは大切なことです。米国では、基礎研究と臨床の研究者が同じテーブルで議論する土壌が昔からあります。日本は研究者も臨床医もとても優秀なのに、一緒に研究する場がなかったために、アジアの中でも後進国となる懸念がありま

樋口 輝彦 ひぐち・てるひこ

国立精神・神経医療研究センター
理事長・総長

1972年、東京大学医学部医学科卒業。東京大学医学部附属病院精神神経科、埼玉医科大学精神医学講座講師、群馬大学医学部精神神経学教室講座助教授などを経て、94年に昭和大学藤が丘病院精神神経科教授。99年に国立精神・神経センター国府台病院副院長、2000年に同病院院長、04年に国立精神・神経センター武蔵病院院長、07年に国立精神・神経センター総長を歴任し、12年より現職。専門はうつ病。07年よりJST戦略的創造研究推進事業CREST「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」研究総括。



した。両者の垣根を取り払う意欲的な研究領域が、日本で誕生したのはとても重要なことです。

樋口 ちなみに、領域名では、精神・神経疾患と表現していますが、精神疾患と神経疾患は取り組み方がまったく違います。神経疾患は、原因となる遺伝子が特定できている場合が多く、それを再現したモデル動物をつくり、病気の原因となるたんぱく質を見つけて、治療に必要なものを解明するという流れが確立しつつあります。それに対して、精神疾患の場合は原因遺伝子の特定が困難で、リスク遺伝子と呼ばれるたくさん候補を相手に試行錯誤が続いています。

梶井 確かに神経疾患では、大きな方向性が共有されています。例えば、アルツハイマー病では、ベータアミロイドの蓄積を解消すればよいという従来の説では不十分とわかってきて、軌道修正しながら皆で戦略的に研究を進めています。しかし精神疾患は、方向性そのものが見えていな

研究総括

樋口 輝彦

対

い。その症状が1つの病気に由来するのかわからない状況です。病態を再現した動物モデルがつくられるようになりましたが、臨床での症状を全部再現できているわけでもない。まだ道りは長いですが、確からしい方向性の共有ができれば神経疾患同様に戦略的に対応できます。JSTの取り組みは、その戦略を立てる機会を提供しています。進んでいる方向が確かかどうか、臨床で役に立つ成果を出すための展開を常に考える点が通常の基礎研究と異なるわけです。

樋口 そのために、臨床の視点を持つ研究者が必ず中心に入ってチームを構成しているのがこの領域の特色といえます。

梶井 小島正己さん(特集後半で紹介)も神経栄養因子の基礎研究が専門で、臨床の先生方と組んでうつ病診断に向けた



難病が多い 神経疾患

岩坪 威

ベータアミロイドの産生・分解・排出機構を究明

原因も未解明 精神疾患

井ノ口 馨

脳の恐怖記憶の仕組みからPTSDを理解

高橋 良輔

パーキンソン病についてメダカで動物モデルを構築

小野寺 宏

失われた神経回路を高機能ワイヤーで導いて再生

貝淵 弘三

統合失調症を神経発達関連因子から解析

宮川 剛

精神疾患を示す遺伝子変異マウスを多角的に分析

祖父江 元

孤発性ALSの分子病態を再現した動物モデルを確立

井原 康夫

ベータアミロイド産生などの阻害剤を開発

加藤 進昌

オキシトシンホルモンの自閉症への作用を多角分析

小島 正己

神経栄養因子による難治性うつ病の診断技術を開発

貫名 信行

ポリグルタミン病の異常たんぱく質対策を追求

水澤 英洋

ブルキン工細胞変性の疾患モデルと治療法を確立

内匠 透

人から見つかった自閉症遺伝子でモデルマウスを作製

西川 徹

統合失調症のグルタミン酸シナプス異常の機構解明



梶井 靖 かじい・やすし

アツヴィGK 医学統括本部
メディカルアフェアーズ
アソシエイト・サイエンティフィック・
ディレクター

1988年、東京大学農学部農芸化学科卒業。95年に東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了、農学博士。同年より国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第3部、2001年よりウエルファイト株式会社、後に三菱ウェルファーマ株式会社発足。07年より田辺三菱製薬株式会社発足、主席研究員。12年よりアツヴィGKの前身であるアポットジャパン、13年より現職。07年からCREST「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」領域アドバイザー。

領域アドバイザー

梶井 靖

成果を挙げています。それにはこの枠組みが重要であったといえます。

画期的な診断・治療につなげるための基礎研究

梶井 診断・治療にイノベーションを起こすことが目的として盛り込まれているため、ともするとすぐに臨床応用できそうな、先が見えた研究に取り組んでいる印象を与えるかもしれません。しかし、CRESTはあくまでも基礎研究を推進する事業です。臨床応用という出口を見据えながら、そこへ向かう基礎研究を進めていくのが、基本的な考え方です。

梶井 出口とは言いますが、すぐに治験に進めるような薬の候補を開発するというものではないですね。神経疾患も精神疾患も、わずか5年ほどの研究で治療法

が確立できるほど簡単ではありません。診断技術や治療法の確かな方向性が示せるような、病気の基礎的な仕組みを明らかにしてほしいと思っています。

梶井 それを実現するために、充実した研究課題を選ぶことができたと思います。採択に当たっては、神経疾患の場合は研究の方法論が固まってきたので、どの疾患を取り上げるかという議論に時間をかけました。認知症を代表するアルツハイマー病、症例が多いパーキンソン病、難病の筋萎縮性側索硬化症(ALS)、共通する発症プロセスで多様な病態を示すポリグルタミン病などを対象に、日本を代表する研究者の新規な課題を採択できました。

梶井 皆さん、従来にない良い疾患モデルをつくられましたね。本質的な治療法を見つける端緒を完成させられていると思います。精神疾患はまだそこまでは行きませんが、世界で検証され始めているような革新的なモデルも提案されています。

梶井 精神疾患の場合は、新しいアプロー

チを多く取り込むことを目指しました。例えば、宮川剛さんは従来とは逆に、遺伝子改変マウスをつくってから何の病気か行動観察したり、井ノ口馨さんも記憶の仕組みから心的外傷後ストレス障害(PTSD)に切り込んだり、特にユニークです。

日本の優れた研究に期待

梶井 予想外の成果もありました。岩坪威さんは、アルツハイマー病の研究の過程で発達障害にかかわる遺伝子を拾い上げてきました。アルツハイマー病は老年、発達障害は子ども、と対象となる世代がまったく異なるため、別のものと思われていた2つの病気に、実は関連性があるかもしれないのです。

梶井 疾患の分類を将来書き換えるかもしれない成果です。

梶井 精神疾患をテーマにした研究は、なかなか目に見える成果につながりにくいのですが、いろいろなアプローチが試されています。例えば、同じ自閉症で、内匠透さんと加藤進昌さんはまったく違う独自の方法で根本原因に迫ろうとしています。また、神経疾患では異色の小野寺宏さんは、物理的な神経の再生技術を手がけてパーキンソン病などの治療にもつながる成果を挙げました。いずれも、基礎と臨床の両者が協力したり、異なる研究分野や研究手法が結び付いたりすることで、臨床応用を視野に新技術の創出に近づこうとしています。

梶井 世界的に見ても、日本には優秀な人材がたくさんいます。臨床医はきめ細かく診察していますし、基礎研究者の技術力も相当高いといえます。臨床医が経験によって得た知識を共有することで、基礎研究者が何かを感じ取るように、両者が力を合わせて疾患のメカニズムに迫れば、欧米のアプローチからは予想もできないような発見ができるのではないかと期待しています。あとはそれを支える仕組みですが、日本にも米国のように研究期間の更新が可能な制度があればよいのにと常々思います。

梶井 そうですね、5年では本当に厳しい分野ですが、できるだけ支援したいと考えています。次のステップに進んでいけるような成果が今後もこの領域から出てくることを期待しています。

● 多様なうつ病の客観的診断法と新しい治療法を目指して

うつ病は、未だに発症メカニズムがほとんど解明されておらず、治療が一筋縄でいかないことも多い。産業技術総合研究所の小島正己研究グループ長は、神経細胞の成長を促す脳由来神経栄養因子 (BDNF) の働き具合がうつ病に深く関係していることに着目し、うつ病研究の世界に飛び込んだ。基礎と臨床の研究者が一体となったチームから、新たな診断・治療法の道筋が開かれようとしている。

抗うつ薬が効かない約3割に光明をもたらす

日本では、うつ病をはじめとする気分障害の患者は増えつつあり、厚生労働省の調査では100万人近くにもものぼっている。

これまで、うつ病は脳内神経伝達物質と関係があるとして、脳内の神経伝達系に作用する抗うつ薬が開発されてきた。これらの薬によって症状が改善することも多いが、およそ3割の患者は効果が見ら

れない。こうした難治性うつ病に対する新たな診断・治療法をつくり出すために、小島さんは、分子生物学・細胞生物学・動物行動学・行動薬理学・臨床心理学・精神医学など幅広い分野の研究者とタッグを組んで、研究に取り組んでいる。

小島さんらが注目しているのは、BDNF (Brain-derived neurotrophic factor, 脳由来神経栄養因子) と呼ばれる、発達中の神経細胞に栄養を送り、成長を促すたんぱく質だ。1990年代半ばに、動物にストレスをかけると血中のBDNF濃度が低下し、抗うつ薬を投与すると回復するという論文が発表され、BDNFがうつ病に関係している可能性が高いといわれるようになった。また、難治性うつ病患者は、血中のBDNF値が低い傾向という報告もある。

基礎研究と医療現場との隔たりを埋める

小島さんは神経栄養因子を専門とする基礎研究者である。論文を通してうつ病について学び、「BDNFの血中濃度の低下がどのようなメカニズムで生ずるのかが解明できれば、治療の突破口となる

ような診断技術を開発できるのではないかと異分野への挑戦を決意した。疾患研究においては医師の視点が欠かせないと考え、臨床の研究者と一体となったチームを構成し、研究に取り組んだ。だが、すぐに基礎研究と医療現場との隔た

りを痛感することになった。基礎研究では、疾患を解明する1つの手段として、個体差を平均化したモデル動物を遺伝子改変により開発し、その行動や投薬への応答を調べるという手法をとる。一方で、実際の精神科の診療現場では、患者ごとに症状は多様で、特にうつ病の場合、それがとても顕著にあらわれる。睡眠障害の症状が激しい人もいれば、抑うつ気分が前面に出る人もいる。それを平均化しては意味がないと、なかなか受け入れてもらえなかった。「個体差をできるだけ小さくして仮説を実証する基礎研究と、患者さんに応じた医療が求められる臨床とは、そもそも立ち位置が異なるのです」と基礎と臨床の研究者が同じテーブルで議論することの難しさを振り返る。

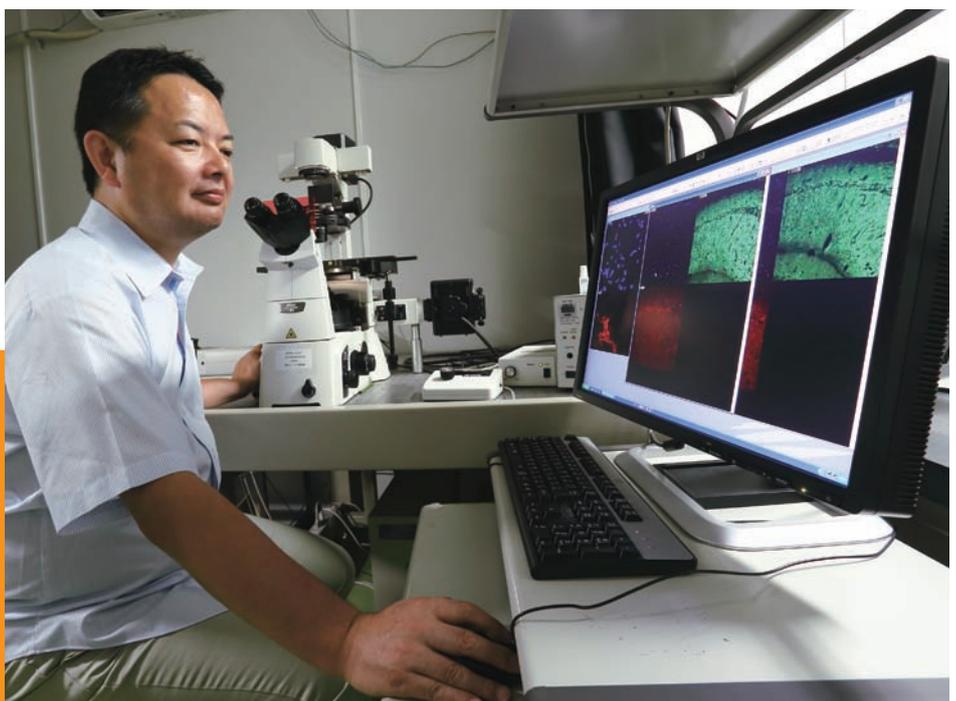
しかし、どちらも患者を治したいという点で、最終的な目的は一致している。お

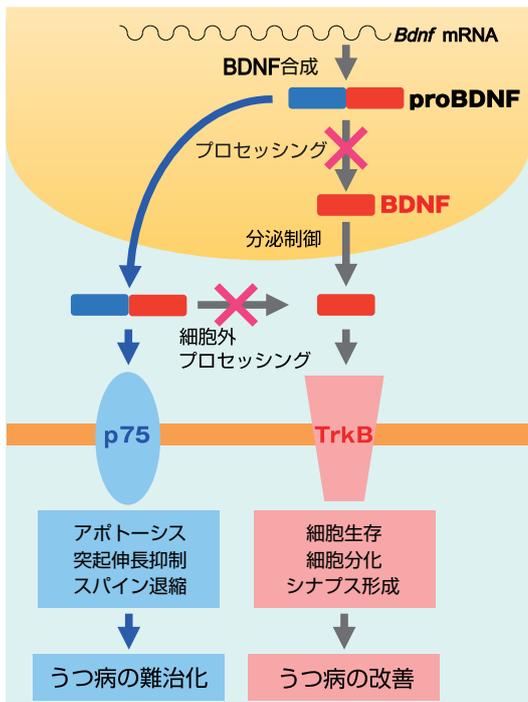
うつ病についての正しい認識を一般や産業界の人にも深めていただくための活動にも力を入れています、と小島さん。企業からの相談も多く、こころにやさしい住宅をつくりたい等、予想もしない事業分野の方の訪問がより励みになっていると話す。

小島 正己 こじま・まさみ

産業技術総合研究所 健康工学研究部門 研究グループ長

1995年大阪大学大学院理学研究科修了。同年に三菱化学生命科学研究所特別研究員となる。以降、96年から科学技術振興事業団さきかけ研究21専任研究員、2000年から通産省工業技術院大阪技術研究所研究員などを務め、08年より現職。08年10月よりCREST「BDNF機能障害仮説に基づいた難治性うつ病の診断・治療法の創出」研究代表者。09年より大阪大学大学院生命機能研究科招聘教授。





BDNFになる一歩手前の前駆体 (proBDNF) は、BDNFを必要とする受容体 (TrkB) ではなく、神経の細胞死や成長抑制にかかわる受容体 (p75) に作用する。前駆体からBDNFをつくる過程は複数あるが、これらに問題があると、うつ症状が引き起こされる。

互いの距離を縮めるために議論を重ね、うつ病の第一人者でもある樋口研究総括の助言も受けながら、疾患への理解を深め合い、研究方針を固めていった。

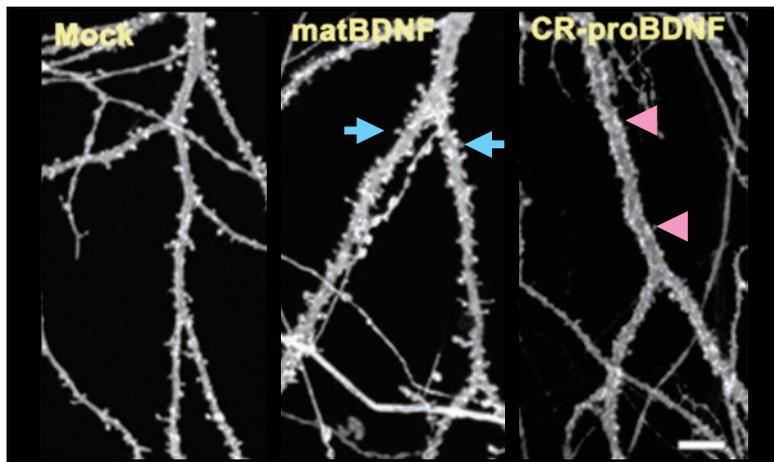
「臨床という出口を常に念頭に置くようにしたことで、基礎研究の視野も広がりました」と、小島さんは意識の変化を打ち明ける。

「漢字の『鬱』の字がとても複雑であるように、うつ病は多様で複雑な精神疾患です。BDNFが直接関与しているのは、例えて言うと『鬱』という文字のほんの一部に過ぎないのかもしれませんが、基礎研究の成果を実際の医療現場に還元するまでの道のりは長く険しいものがありますが、うつ病という複雑な疾患に対し、BDNFという切り口からその一端を明らかにし、診断・治療につなげるための道筋を開きたい」と意気込みを力強く語る。

うつ病診断を助けるバイオマーカーの可能性

小島さんが現在力を入れているのがバイオマーカーの開発だ。

バイオマーカーとは、患者の血液や生体組織の変化を測定することにより得られる診断指標をいう。血糖値やコレステ



マウスでのBDNF前駆体の投与例(右)では、神経が信号を受け取るための小さな突起(スパイン)が退縮した。左は無投与の例、中央のBDNF投与例ではスパインが増えている。小島さんは、このような細胞障害に注目し、神経科学の基礎研究をうつ病の臨床研究および治療・診断技術の開発に役立て、加速したいと考えている。

ロール値は、生活習慣病の指標となる代表的なバイオマーカーとして知られている。

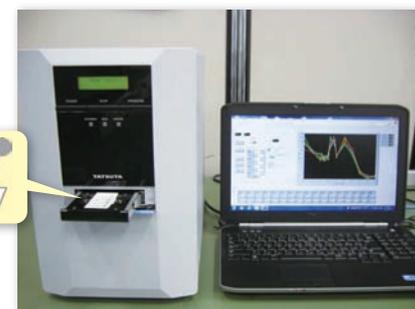
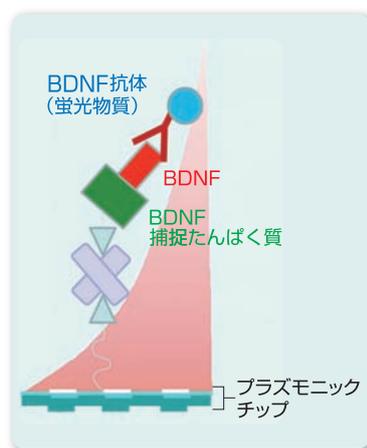
「小さなクリニックでも、その場で血液検査などができるようにしたいですね。問診の

結果と照らし合わせることで、患者さん自身も治療効果をより実感できるようになるでしょう」と小島さん。BDNFなどをうつ病のバイオマーカーとして確立していけば、強力な診断法につながると考えている(上図)。そこで、うつ病とBDNFとの関係を調べながら、医療現場で患者の血中BDNF値を簡単に測定できる診断装置の試作機を開発した(下図)。さらに、うつ病の多様性に対応するため、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)の脳画像や、中枢神経系を傷つけるとされるグルココルチコイドなど、新たなバイオマーカーの確立も同時に進めている。

「うつ病の病態は、100人100通り。バイオマーカーも大多数に共通のものもあれば、10人にしかあられないものもあるでしょう。候補は100種類くらいあるのですが、そこから数多くのマーカーを確立することで、『BDNF値の低いうつ病』というようにより詳細に診断することが可能となります。その診断結果に合わせた治療もできるようになるはずだ」とうつ病治療の未来を描く。

血中BDNF濃度を中心とする診断技術は、CRESTの臨床研究グループの採取した血液サンプルを用いて秋には検証を始める。十分な数の症例を集められるかが目下の課題だ。

基礎と臨床で双方向の協力をバネに研究を進める小島さんのチームの取り組みは、特に複雑な疾患を対象とする研究のひな形となる可能性も秘めている。



小島さんのグループではBDNFと反応する蛍光物質(抗体)などを使って、血中のBDNF濃度を10分で測定できる比較的安価で高感度な装置を開発した。検査チップに少量の血液と抗体試薬を垂らして、装置に差し込むだけで、操作も簡単だ。