

ストレス性脳機能障害とその修復過程の分子機構解明および治療法の開発

(研究期間:第Ⅰ期 平成12年度～平成14年度、第Ⅱ期 平成15年度～平成16年度)

研究代表者:加藤 進昌(東京大学)

研究課題の概要

本研究は「心因性精神障害」と呼ばれてきたストレス性精神障害の科学的な病態解明を目指し、それまで精神力動的解釈に終始していた精神疾患に対して神経科学的な実証を与え、その生物学的な診断、治療、予防法の開発を目指すものである。第期では以下の項目を目標として、3研究体制(遺伝・環境・臨床グループ)にて実施し、第期ではPTSD(外傷後ストレス性障害)に関する総合的な科学的アプローチの開発、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、2研究体制(素因と環境・診断と治療グループ)にて実施した。

- ①ストレス性精神障害を診断する脳機能検査法の確立
- ②ストレス反応の分子メカニズムの解明
- ③ストレス脆弱性成立のメカニズム
- ④ストレス脆弱動物モデルの作成
- ⑤治療薬候補の合成と前臨床試験

(1) 総評(相応の業績が挙げられている)

現代は高度なストレス社会であり、ストレスの予防・治療法の開発は大きな課題である。本研究では、心因性精神障害に対し基礎と臨床の多方面から脳科学的アプローチを試み、一定の成果が挙げられたものと言える。PTSDにおいてはストレス脆弱性獲得が鍵になること、海馬・扁桃体と前頭葉という脳内の責任部位が定まったこと等、今後の発展に向けた研究モデルを提供したものとして評価できる。しかし、最終目標である病態とその修復過程の分子機構の統合的解明、治療法の確立には今後の継続的研究が必要である。

<総合評価: B>

(2) 個別評価

①目標達成度

母子分離マウスをストレス脆弱性研究へ適用し、臨床的 PTSD モデルとしての SPS (single prolonged stress) ラットを見出した。これらを用いてストレス応答の分子・遺伝子メカニズムに関する新たな多くの知見を得ている。また、PTSD 患者の脳特定部位の体積変化・活動変化を診断に適用した。しかし、基礎から臨床への分子機構の統合的解明及び治療法の確立には至らなかった。以上のことから、目標達成度はある程度達成されていると評価できる。

②研究成果

これまで心の問題として考えられていた心因性精神障害に脳科学的アプローチを試み、形態変化及

び機能変化が生じる責任脳部位（海馬、扁桃体と前頭葉）を同定した。また、ストレス負荷以前の環境要因がストレス脆弱性形成に関与することを示した成果はオリジナリティが高く、ストレス反応の分子基盤の一端を明らかにしたことは評価できる。

ストレスの問題は社会的にも注目されている問題であり、本成果が我が国における PTSD の研究・治療の基盤データを示すことにより、一定の方向性を示すことができたことで、今後の研究展開が期待される。病態メカニズムのさらなる解明により治療法の確立がなされれば、社会的にも大きなインパクトを与えるものである。個別技術の一例には、サブリミナル刺激によってファンクショナル MRI を行う手法は内外で大きな反響を呼び、韓国などで共同研究がスタートしている。

また、社会的なニーズからは、一般社会向けの情報発信をより行うことが好ましかったが、論文・学会発表は多数行われた。

以上を総合的に判断し、概ね十分な成果が得られていると評価できる。

③研究計画・実施体制

ストレス反応のメカニズム解明といった困難な課題に対し PTSD に焦点を絞って計画を実施したことは、適切な選択であった。精神科の研究者が中心で適切な基礎分野の研究者が入っていなかった面はあるが、第期、第期と体制の変更があり、基礎と臨床のグループ間連携も比較的良好になされ、概ね適切であったと評価できる。

④中間評価の反映

その目標の困難さから、研究目標の絞り込みによる診断法の確立と治療法の開発については、達成はできなかったが、生理学的アプローチの追加と各リエゾン間の共同研究については、指摘事項に対する対応が認められることから、中間評価は概ね反映されていると評価できる。

(3) 評価結果

総合評価	目標達成度	研究成果	研究計画・実施体制	中間評価の反映
B	c	b	b	b