

脳とこころの研究
第一回公開シンポジウム

脳と心の時代

認知症等の克服に向けて

要旨集

2016年2月27日

よみうり大手町ホール



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

ごあいさつ

現在日本が直面している超高齢化社会においては、老化にともなう精神・神経疾患の診断、治療法、さらには予防法の開発が喫緊の課題であることは論をまちません。また近年増加の著しい発達障害や精神・神経疾患の発生の仕組みを明らかにし、その診断・治療・予防法の開発につなげ、「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」も極めて重要です。このためには脳の神経回路の構造・機能やその異常と疾患との関係を明らかにする基礎的脳科学研究も必要です。

そこで、日本医療研究開発機構 戦略推進部 脳と心の研究課では、最近進展の目覚ましい生物学的脳科学研究、人工知能開発やビッグデータ解析をも含めた情報科学的脳研究、および臨床現場にたった精神・神経疾患研究を有機的につなぐことで、精神・神経疾患の克服を目標とした研究を推進しております。

本日は、基調講演として脳と心の研究への広い視野にたった提言をいただくとともに、上記のような「社会に貢献する脳科学研究」を目指した、革新的、独創的な研究成果の一端を講演やポスター発表でご紹介いたします。ご傾聴、ご高覧いただき、これら研究成果の発表に対して忌憚のないご意見やコメントをいただければ今後の更なる研究推進の糧と致したいと思っております。よろしくお願い致します。

脳とこころの健康大国実現プロジェクト プログラムディレクター
津本 忠治

目 次

プログラム	1
セミナーセッション	2
【基調講演】生命進化 40 億年をみすえた「医」への提言（山根 一真）	2
基礎科学と臨床医学の連携による発達障害へのアプローチ（尾崎 紀夫）	3
ここまで来たうつ病研究（山脇 成人）	4
アルツハイマー病の血液診断マーカーを活用した早期介入（武田 雅俊）	5
軽度認知障害・初期の認知症への日本の取組（鷲見 幸彦）	6
ポスターセッション	7
脳科学研究戦略推進プログラム	8
【1_慶應義塾大学 里宇明元】脳のシステム論的理解に基づく革新的 BMI リハビリテーション機器・手法の開発と臨床応用	8
【2_大阪大学 吉峰俊樹】BMI を用いた運動・コミュニケーション機能の代替	8
【3_浜松医科大学 森則夫、土屋賢治】自閉症の病態研究と新たな診療技法（診断・予防・治療）の開発	9
【4_沖縄科学技術大学院大学 銅谷賢治】機械学習と行動学習モデルによるうつ病サブタイプと発症機構の理解と治療・予防手法の導出	9
【5_大阪大学 森原剛史、武田雅俊】脳内アミロイド β 蓄積に影響を与える遺伝子に関する研究	10
【6_同志社大学 井原康夫】抗タウオパチー薬の創出	11
革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト	11
【1_理化学研究所 宮脇敦史、岡野栄之】革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明（中核拠点）	11
【2_東京大学 笠井清登】大規模脳画像解析とヒト-霊長類トランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神・神経疾患の病態神経回路解明	12
【3_東京医科歯科大学 岡澤均】変性性認知症による脳機能ネットワーク異常の全容解明	12
【4_京都大学 畑中悠祐、高橋良輔】脳血管障害とパーキンソン病における脳神経回路障害とその機能回復に関わるトランスレータブル脳・行動指標の開発	13

長寿科学研究開発事業	14
【1_東京都健康長寿医療センター 大淵修一】住民との協働による介護予防のまちづくりの効果検証のための地域コントロールトライアル	14
【2_東京大学 吉江悟】在宅療養者に対する地域単位の夜間休日臨時対応体制のあり方に関する研究	14
認知症研究開発事業	15
【1_国立長寿医療研究センター 鳥羽研二】時間軸を念頭に適切な療養・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・連携システムに関する研究	15
【2_慶應義塾大学 小熊祐子】身体活動コミュニティワイドキャンペーンを通じた認知症予防介入方法の開発	16
障害者対策総合研究開発事業	17
■身体・知的等障害分野	17
【1_国立障害者リハビリテーションセンター 神作憲司、森浩一】ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) による障害者自立支援機器の開発	17
【2_大阪大学 望月秀樹】近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術を応用した脳卒中及び神経難病の機能改善に寄与する新しいリハビリテーションシステムの開発	17
【3_国立精神・神経医療研究センター 神尾陽子】我が国における、自閉症児に対する「応用行動分析による療育」の検証に関する研究	18
■感覚器障害分野	19
【1_愛媛大学 羽藤直人】中高度難聴者への超磁歪素子を用いた埋め込み型骨導人工中耳の開発	19
【2_国立成育医療研究センター 東範行】小児・若年者の視覚障害の早期発見・診断・治療・訓練・リハビリ等の自立支援に資する技術開発等に関する研究	19
■精神障害分野	20
【1_国立精神・神経医療研究センター 松本俊彦】精神医学・救急医学・法医学が連携した危険ドラッグ使用の病態・症状対応法の開発に関する研究	20
【2_国立精神・神経医療研究センター 山田光彦】精神疾患に起因した自殺の予防法に関する研究	21
■神経・筋疾患分野	21
【1_関西福祉科学大学 倉恒弘彦】慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断法の開発	21
【2_山形大学 嘉山孝正】脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究	22

プログラム

10:00-12:30 ポスターセッション（小ホール）	
13:00-16:00 セミナーセッション（大ホール）	
13:00-13:05 開会挨拶（5分）	プログラムディレクター 津本 忠治
13:05-13:45 基調講演（40分）	ノンフィクション作家 山根 一真
13:45-14:15 講演1（30分）	尾崎 紀夫（名古屋大学） 「基礎科学と臨床医学の連携による発達障害へのアプローチ」
14:15-14:45 講演2（30分）	山脇 成人（広島大学） 「ここまで来たうつ病研究」
（休憩 10分程度）	
14:55-15:25 講演3（30分）	武田 雅俊（大阪大学） 「アルツハイマー病の血液診断マーカーを活用した早期介入」
15:25-15:55 講演4（30分）	鷲見 幸彦（国立長寿医療研究センター） 「軽度認知障害・初期の認知症への日本の取組」
15:55-16:00 閉会挨拶（5分）	日本医療研究開発機構 理事長 末松 誠

セミナーセッション

基調講演

生命進化 40 億年をみすえた「医」への提言

山根 一真

地球に原始的な生命が誕生しておよそ 40 億年。

生物は長い長い時間を経て数百万種以上に進化してきたが、その中でヒトのみが突出して大きな高機能の脳を持つに至った。今日の人類文明の繁栄は、その脳がもらしたことになる。地球生命の進化の究極のモノが、ヒトの脳ということになる。

一方、著しく進化した究極の脳の持ち主であるヒトであっても、40 億年前の生命体から変わることのない宿命、「老い」そして「限りある寿命」から逃れることはできない。もちろん、医学の進歩によって私たちはその「限りある寿命」の伸延を手にしたおかげで、より豊かで多彩な人生を過ごせるようになった。縄文人と比べれば、数倍も長い人生時間を手にしたのだから。

しかし「寿命の伸延」を可能にした医学は、それを意味あるものとする「健全な脳」の維持ではまだまだ非力のままだ。近い将来、高齢者の 5 人に 1 人は認知症になるという予測にはゾットとする。寿命は延びたのに脳だけが先にクラッシュしてしまうのは、何と理不尽なことか。この、脳の理不尽さを広い視野で考えてみたい。

また、脳は心の座と言われるが、では心とは何なのだろう。哲学や文学の大きな課題であったその答えは簡単には出せないことを承知で、60 以上の「心」の用例を検証し、あることに気づいた。その「心」のありようには、「健全な脳」を支える大事な要素がひそんでいた。

私が脳（神経科学、脳生理学）分野の取材を続けていたのは 1980 年代のおよそ 10 年間のみで、最新の脳医学の知識には疎いことはお断りしておかなければならない。しかし、深海潜水船「しんかい 6500」で見えてきた驚きの生命世界、長年続けてきた宇宙や天文の分野、さらに漢方医学（中医学）や愛用している補聴器まで、幅広く脳と心の世界を、そして「医」の課題を、皆さんとともに考える機会になればと願っている。

基礎科学と臨床医学の連携による発達障害へのアプローチ

名古屋大学大学院 医学系研究科 精神医学・親と子どもの心療学分野

尾崎 紀夫

発達障害は、脳機能の特徴を背景として発達期に特性が現れ、自閉スペクトラム症（対人関係やコミュニケーションのあり方、ある事柄へのこだわりなどの特性があります）などが含まれています。2005年に制定された「発達障害者支援法」によると、「心理機能の適正な発達及び円滑な社会生活の促進のために発達障害の症状の発現後できるだけ早期に発達支援を行うことが特に重要であり、発達障害を早期に発見し、発達支援を行う」必要があると記載されています。一方、2011年に改正された「障害者基本法」は、発達障害を対象として含めることが明確に打ち出されると同時に、「医療の質を上げる（不必要な投薬を避け、適切な支援を提供する）体制の確立・整備が求められる」と書かれており、残念ながら発達障害への対応が十分とは言えないことがうかがわれます。

また2014年、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が制定され、「新たな公平かつ安定的な医療費助成の制度の確立」、「療養生活環境整備事業の実施」が明確化されると同時に、「指定難病」が、従来の110から306に拡大し、発達障害をしばしば伴う疾患が、複数含まれました。難病は、「発病機構が不明で、治療法が未確立、長期療養を要する」もので、その「研究の推進」が求められております。

この様な状況を踏まえ2011年、発達障害の診断や治療に役立つ成果を得るため、「乳児期から幼児期にかけて生じる発達障害に関わる生物学的要因、発症メカニズムを解明」するプロジェクトが発足致しました。今回は、本プロジェクトにおける、基礎科学と臨床医学の連携による成果の一部を、皆様に紹介させていただきます。

自閉スペクトラム症の方には、顔を見る際の視線の動きに特徴があり、それが脳の特性の一部に関係していることがわかっていました。そこで自閉スペクトラム症を早期かつ的確に診断する方法として、顔の写真や図を見る際の目の動きを使う機器について検討し、その有用性が確認できました。

また発達障害や統合失調症の多数の方々のご協力を得て、ゲノム解析をしたところ、難病に指定されている22番染色体の特徴などが確認でき、医療費助成などの支援を受けるべき方がおられることが判明しました。今まで、症状で区分されてきた発達障害や精神障害の中には発症メカニズムで考えると多様なものが含まれ、各々のメカニズムによって診断し、治療法を検討すべきだと考えられました。

自閉スペクトラム症の方の治療法としては、ホルモンの一種であるオキシトシンが、予備的な検討によって、対人関係の特性に変化をもたらし、生活に好影響を与える可能性が得られました。そこで現在、4つの本プロジェクト参加機関が共同して、オキシトシンの効果を検討しております。

ここまで来たうつ病研究

広島大学大学院精神神経医学科

山脇成人

近年のストレス競争社会においてうつ病患者は急増し、休職や自殺増加の要因ともなっており、その社会的損失は甚大であるため、その対策は国家的課題となっている。しかしながら、未だうつ病の客観的な診断法が確立されておらず、治療も医師の経験に基づいた試行錯誤で行われているのが現状である。うつ病はあらゆる世代で発症し、その病像は多種多様であり、現在の症状による DSM 診断のみでは適切な治療が困難であり、病態に基づいた客観的診断法の確立と治療法開発が求められている。本講演では、演者らの研究成果を中心に、うつ病研究の最新情報をわかりやすく解説する。

うつ病の病態の本質に迫るためには、その中核症状である抑うつ気分、興味・喜びの喪失（意欲低下）を引き起こす脳内メカニズムを明らかにする必要がある。広島大学では未治療うつ病患者のリクルート体制を確立し、研究に同意の得られた 200 例以上のうつ病患者を対象として、一定の抗うつ薬（SSRI）治療前後に臨床評価、心理検査、血液バイオマーカー候補解析、fMRI 解析などを行い、抑うつ気分と意欲低下の症状発現に関連する神経回路の特定およびモデル動物を用いたその分子病態の解明を試みた。その結果、抑うつ気分に関連する神経回路の変化として海馬、扁桃核、膝前部前帯状回の過活性が、意欲低下に関連する神経回路の変化として、背外側前頭前野、前帯状回、線条体の低活性、および後帯状回の過活性が示唆された。また、報酬依存的な意欲低下には前帯状回-側坐核における D2 受容体を介したドーパミン機能低下が、報酬非依存的な意欲低下には前部帯状皮質-海馬-扁桃核における 5HT-1A 受容体を介したセロトニン機能低下が関与していることが示唆された。さらに、報酬を待ち続ける行動に線条体の 5-HT4 受容体が関与することが示唆された。

一方、上記のうつ病患者の多様なデータを計算神経科学の観点から、機械学習を用いて解析することにより、脳科学に基づくうつ病診断法と治療反応予測法の開発を試みた。その結果、fMRI による言語流暢性課題、金銭報酬予測課題遂行時の脳活動、Resting-fMRI における機能的結合、BDNF 遺伝子 Exon I メチル化解析により、DSM 診断によるうつ病群と健常対照群を 80%以上の精度で判別できた。さらに、幼少期トラウマ検査（CATS）と Resting-fMRI における脳機能的結合を統合的に計測することで SSRI に反応しないうつ病患者群を予測可能であることが示唆された。

最後に、うつ病患者が自身の脳活動異常をモニターし、自己制御するニューロフィードバックおよび神経回路異常を経頭蓋磁気刺激（TMS）により修復する新規非薬物療法の現状と今後の展望についても触れたい。

アルツハイマー病の血液診断マーカーを活用した早期介入

大阪大学大学院医学系研究科

武田雅俊

アルツハイマー病への対応は早期診断・早期介入が最も重要とされています。脳内のアミロイド沈着、神経原線維変化の形成に引き続き脳の萎縮が始まると、記憶期の絵を中心とした認知機能低下が起こり、アルツハイマー病の症状がみられるようになります。ここで重要なことは、脳内のアミロイド沈着などの変化は、臨床症状が発現する 10-20 年前に起こっているという事実です。

これまでの検討からアルツハイマー病患者では脳脊髄液 (CSF) のアミロイド β 42 ($A\beta$ 42) 値が低下していることやタウ蛋白やリン酸化タウ蛋白の値が上昇していることが知られています。 $A\beta$ 42 は立体構造の変化により不溶性となり脳内に沈着することにより、CSF 中の値が低下することも考えられますが、脳内に大量に産生された $A\beta$ 量に対応するマーカーがありませんでした。

脳プロにおいて私たちは、 $A\beta$ 産生の機序を解明するために、最新鋭の高感度質量分析器 (LC/MSMS) を活用してアミロイド関連物質の動きを追うという研究を行いました。その結果、 $A\beta$ と同様の機序で産生される $A\beta$ 類似の蛋白 (APL1 や APL2) の産生・分解産物がアルツハイマー病のバイオマーカーとして有用であることを明らかにすることができました。 APL1 β は、脳内において不溶性とならないことから、 $A\beta$ 産生増加の良いバイオマーカーとなることが明らかになりました。さらに APL1 は神経特異的に発現する蛋白であることから、CSF 中だけでなく血液中の値を測定することによりアルツハイマー病の診断マーカーとして利用することができることも明らかになりました。

一方 APL2 は脳内に存在するたんぱく分解酵素により分解されますので、 APL2 β の分解産物の比率を測定することによりアミロイド分解の速さを知ることができます。このようなアミロイドの産生・蓄積・分解のそれぞれの過程を知ることができるバイオマーカーは今後のアルツハイマー病の早期診断に有力な指標となります。

現時点において、アルツハイマー病の脳内において、どのようなメカニズムにより $A\beta$ が不溶化して沈着するかメカニズムは十分には解明されていません。動物を用いたトランスクリプトーム解析と、人のゲノム解析の長所を組み合わせた新しい方法で、アミロイド沈着を起こりやすくする新しい遺伝子変化を発見しました。キネシン軽鎖 1 (KLC1) にはスプライシングの違いによりいくつかのアイソマーが作られますが、この中で KLC1 の E バリエントがアミロイド沈着を促進していることが解りました。この発見は KLC1 が神経軸索輸送に関与する蛋白であることから、軸索輸送の障害がアミロイド沈着を起こりやすくしていることが考えられます。

このような脳プロ研究で明らかになったアルツハイマー病のアミロイド沈着機構についての知見は、新しい創薬に結びつくものと確信しています。

軽度認知障害・初期の認知症への日本の取組

国立長寿医療研究センター

鷲見幸彦

認知症は一定の期間をかけて、認知機能に関する中枢やネットワークが次第に破壊されていくことにより発症しますが、その過程の中では、正常ではないがまだ認知症に至っていない時期が必ず存在します。本来の持っていた能力の低下はみられるが、まだ認知症には至っていない状態を軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) と呼びます。2011年にアメリカ国立老化研究所とアルツハイマー病協会から臨床的診断基準と研究用の診断基準が示されました。

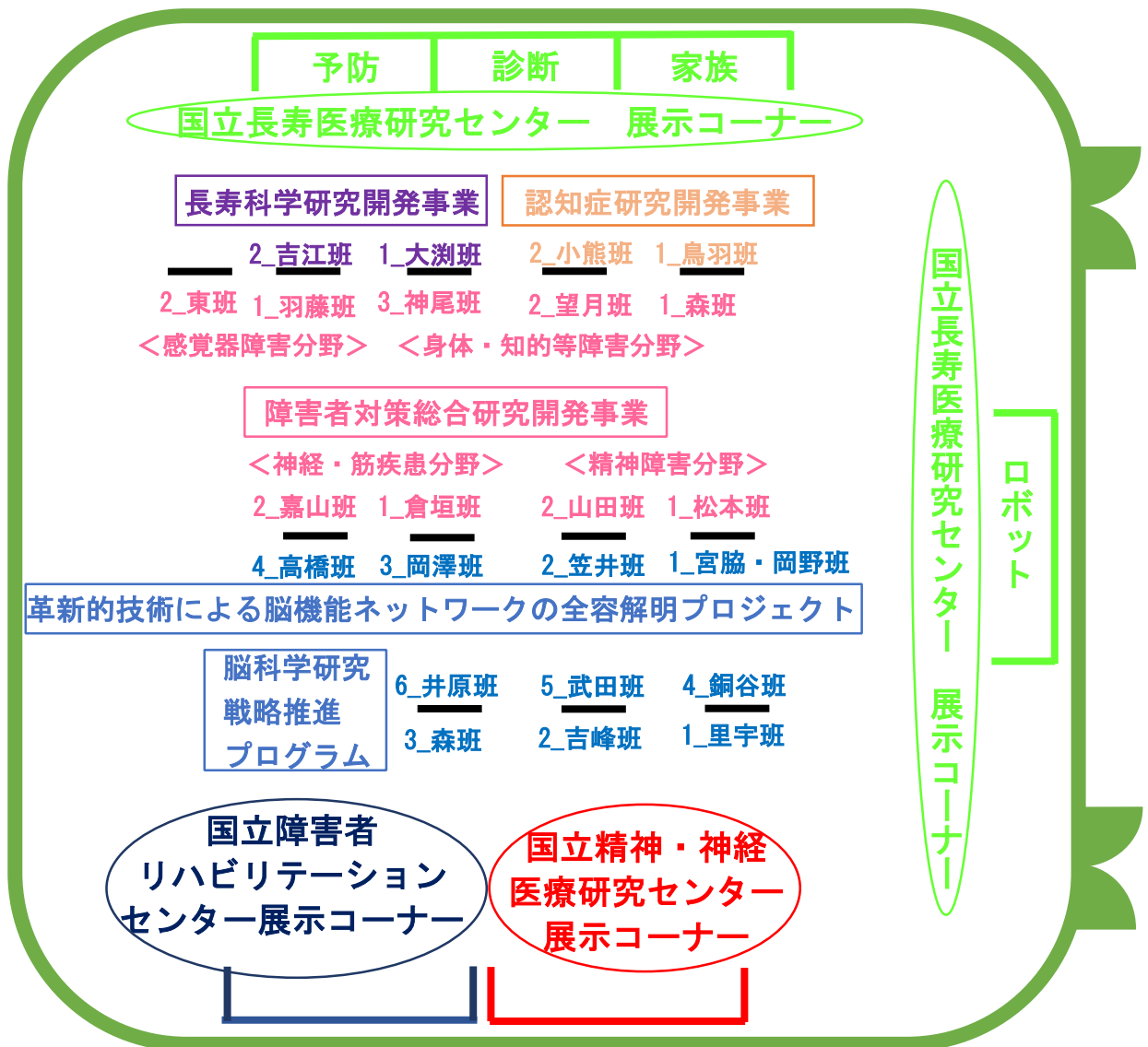
認知症専門外来では、MCI をいかに診断するかは重要です。また MCI の人がどのような病型の認知症に移行していくかを推定し、移行が疑われる場合には適切な治療を行うことが求められます。MCI と診断した人に対しては二つの対応が必要で、本人、家族の「将来認知症になってしまうのではないか」という、不安に伝えていくことと、「認知症ではないのだから病気ではない、だから病院へもかかる必要はない。」という誤解に対する対応です。

画像や血液検査による早期認知症の診断技術は大きく進歩してきています。保険適応内では MRI とシングルフォトン断層撮影 (SPECT) が可能で、MRI では局所脳萎縮を統計画像や数値であらわすことが可能になりました。当センターで行った、SPECT の MCI から AD への移行予測に関する多施設共同研究では、神経心理検査と組み合わせることによって AD 所見陽性判定に有用なことが示されました。ブドウ糖 PET は SPECT よりもさらに明確に機能低下を反映でき、多施設共同研究の結果でも PET 単独で AD への移行を推測できますが現時点では保険適応ではありません。アミロイド PET は脳内に蓄積したアミロイドプラークを画像化するものです。MCI におけるアミロイド陽性率は 60-75% で、陰性者に比べると AD 移行率が高いことがわかっています。少量の血液による認知症診断は脳脊髄液に比べると侵襲性が低く期待されてきましたが、当センターと島津製作所との共同研究で血液中の微量のアミロイド関連成分が測定できるようになり道が開かれつつあります。

近年 MCI が注目されるのは、この状態で適切な介入を行うことによって、認知症への移行を遅らせたり、時には改善させることができるという報告がはじめたこと、多くの病態修飾薬の治験対象が、より早期の AD やその前段階の人を対象にしていること、臨床症状が出現する以前から早期の AD を診断する技術が進化していることがあげられます。このような状況のなかで AMED の支援により日本における MCI の人の登録システムの立ち上げが開始されました。このシステムが確立することにより MCI の人が薬物臨床治験や地域での予防介入試験への参加といった情報を受けとりやすくなることが期待されます。

ポスターセッション

小ホール会場案内図



(班：グループ、チーム、班)

脳科学研究戦略推進プログラム

【1_慶應義塾大学 里宇明元】脳のシステム論的理解に基づく革新的 BMI リハビリテーション機器・手法の開発と臨床応用～脳卒中片麻痺を中心として～

脳卒中によって傷ついた脳組織は元通りに再生することができず、脳機能が長期間にわたって障害されたままになってしまうことがあります。脳機能障害が残ると、日常生活や社会生活を自律的におこなうことが難しくなる場合が多く、患者さん本人はもとより、介護者や社会全体にとっても大きな問題です。それにも関わらず、重度な運動障害に対する効果的な治療法は確立されていません。

そこで本研究では、機能不全に陥った脳の状態を BMI によって読み取り、運動をしようとしているときの脳の活性度を診断する技術の開発をおこなっています。脳活性度に応じてロボットデバイスが運動を介助することで、わずかに残った神経経路を効率よく活性化させたり、傷ついた神経経路の傍を通る迂回路を活性化させたりできるのではないかと考えています。

これまでに私たちは、「物を握る」、「腕を伸ばす」、「歩く」などの運動企図を、脳波から簡便かつリアルタイムに検出する手法を、東工大と開発してきました。また、脳活動パターンに応じて動作する「腕ロボット」や「脚ロボット」は、臨床からの要求仕様を基に ATR が開発し、脳卒中患者さんの運動企図に基づいて駆動することに成功しました。さらには、NCNP と共同で、病院内にある脳機能イメージング装置の撮像パラメータを最適化し、BMI リハビリ前後の灰白質体積、白質線維走行、脳内の機能結合ネットワークの変化を評価し始めました。

【2_大阪大学 吉峰俊樹】BMI を用いた運動・コミュニケーション機能の代替

～イントロダクション～

私達は脳表面に電極シートをおいて正確な脳波を計ることにより、性能の高いブレイン・マシン・インターフェース (BMI) を実現し、身体障害者の方々の運動やコミュニケーションをサポートする研究を進めています。この方法は手術が必要ですが、長期間、安定して正確な脳波を計れるという長所があり、ワイヤレス体内埋込装置として利用できるようにすれば、患者さんにとって便利で使いやすい装置になると期待されます。

～これまでの成果～

a) 解読と制御

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) により手足が全く動かなくなった患者さんに御承諾を頂き、電極を3週間置きました。その結果、この ALS 患者さんは脳信号だけでロボットアームを操作することに世界で初めて成功しました。現在、ロボットアームにインテリジェント自律機能を付加して、

コップを掴んで運ぶことができるように開発を進めています。

b) 体内埋込装置の開発

私達は世界に先駆けてワイヤレス体内埋込装置を開発し、動物に埋め込み、6ヶ月間安定して動作することを確認しました。現在、頭部と腹部の2箇所に分かれていた埋込装置を、頭部に小型一体化する開発を進めています。

～今後の意義～

ワイヤレス体内埋込装置を人に埋込可能なレベルにまで開発を進め、長期間の臨床研究を行います。また動物実験にて感覚に関係する脳の領域を刺激することにより、適切な感覚を起こす研究をすすめます。

【3_浜松医科大学 森則夫、土屋賢治】自閉症の病態研究と新たな診療技法(診断・予防・治療)の開発

自閉症（あるいは自閉症スペクトラム）という小児期発症の精神神経疾患があります。意思伝達や交流の不得手さや、些細な物事へのこだわりなどが症状として知られています。乳幼児期に適切に診断・ケアを受けないと、社会生活は非常に困難なものになりがちです。自閉症は全世界の人口の1~2%程度にも及ぶといわれていますが、正しい診断法や、その原因はよくわかっていません。私たちは、自閉症の正しい早期診断法の開発と原因の解明、治療法・予防法の開発を目指した総合的研究を行いました。ここでは早期診断法の開発に関する成果を紹介いたします。

自閉症の診断は医師などの専門家が行います。しかし小さな子どもの行動は変わりやすいため、診断面接の結果は時と場合に応じて違ってくることがあります。この問題を解決するために、私たちは新しい機器（かおてれび）を開発しました。この機器を使うと、子どもの機嫌によらず自閉症を診断できます。子どもを「かおてれび」の前に座らせ、2分間にわたり動画を流すだけで、子どもが動画のどの部分を注視しているかを簡単に計測でき、結果が得られます。私たちは1000名以上の子どもと保護者の協力を得て、自閉症と自閉症でない子どもの注視点のパターンを比べた結果、そのパターンに違いがあることがわかりました。すなわち、この違いをもとに自閉症を客観的に診断できる画期的な機器なのです。

【4_沖縄科学技術大学院大学 銅谷賢治】機械学習と行動学習モデルによるうつ病サブタイプと発症機構の理解と治療・予防手法の導出

本研究は、健常者とうつ病患者のMRI脳画像データ、遺伝子、血液成分、自覚症状や性格傾向等の多次元のデータに、機械学習という手法を適用することによって、より客観的な診断法の

確立と、うつ病のサブタイプを明らかにすることを目指しています。被験者が安静にしている時や、様々な課題を行っている時の脳の様々な領域の活動を MRI により取得し、多次元のデータにも対応できる LASSO という機械学習アルゴリズムによって、約90%の精度で健常者とうつ病患者を識別することができました。さらに、BDNF というタンパクの活性を制御する遺伝子のデータと統合することにより、識別精度が向上することを確認しました。また、うつ病患者の中には標準的なセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が効く人と効かない人がおり、多次元のデータを解析する中から、幼児期のストレス経験と安静時 MRI データを統合することにより、SSRI の効果を予測が可能になることが示されました。今後これらの知見をより多くの被験者に対して確認することで、より客観的な診断法と個々の患者さんに合わせた治療法の開発を進めていきます。

【5_大阪大学 森原剛史、武田雅俊】脳内アミロイド β 蓄積に影響を与える遺伝子に関する研究 ～革新的技術を活用し、加齢による脳機能低下と異常蛋白蓄積につながる病理過程の上流を追求・解明し、認知症の血液診断マーカーと治療薬を開発する～

認知症の原因疾患として最も多いのがアルツハイマー病ですが、効果的な治療法や予防法はありません。アルツハイマー病の中心脳病理はアミロイド β 蛋白の蓄積ですが、病理形成の分子メカニズムはよくわかっていません。アルツハイマー病など多くの疾患は、多数の遺伝因子（体質）や環境因子が発症に関与する多因子疾患です。発症に関与する体質を遺伝子レベルで同定することで、発症のメカニズムを分子レベルで明らかにすれば、これまでにない診断法や治療法の開発への道が開けます。遺伝子発現はゲノムからメッセンジャーRNA (mRNA) に転写されることから始まりますが、我々はアミロイド β 蛋白の蓄積量の異なるマウス系統種を用い、マウス系統種によって異なる mRNA の発現を網羅的に解析するという新しい研究戦略によって、脳内アミロイド β 蓄積に影響を与える重要遺伝子を発見できました。結果として、細胞骨格蛋白に関連して微小管上の輸送を担っているキネシンという蛋白の一部をコードしている KLC1E という遺伝子産物が、アルツハイマー病の病理過程の最上流にあるアミロイド β 蛋白の蓄積量を規定していました。本研究結果は細胞内輸送の障害がアルツハイマー病の発症に関与している可能性を示し、これまでにない診断や治療法の開発につながる発見です。現在、血液中の KLC1E の mRNA の測定によりアルツハイマー病のバイオマーカーの開発が進んでいます。

【6_同志社大学 井原康夫】抗タウオパチー薬の創出

アルツハイマー病をはじめとする大多数の認知症脳では変性神経細胞に微小管結合タンパク質・タウの凝集・蓄積がおこる。このような疾患はタウオパチーとよばれ、タウ病変の形成にかかわる何らかの異常が神経変性を引き起こしていると考えられる。本課題ではアルツハイマー病の根本治療薬開発をめざし、タウをターゲットにした創薬を試みた。

本研究では、神経機能の改善を指標にモデル生物で直接化合物スクリーニングを行なう“forward pharmacology”と、凝集阻害など特定のステップに対して化合物の探索を行なう“reverse pharmacology”の2つの手法をもちいた。Forward pharmacology では、タウオパチー線虫モデルを用いた化合物のスクリーニングの結果、クルクミンに抗タウオパチー活性があること、またその薬理作用として微小管安定化がおこることを見出した。一方 reverse pharmacology ではタウ凝集阻害薬の開発を行なった。タウ凝集阻効果をもつイソプロテノールをリード化合物として化合物最適化をおこなった結果、そのエナンチオマーの選択的利用により安全性を高めた DX1、体内動態、安全性に優れた X2 を開発した。また構造展開とスクリーニングにより、さらにタウ凝集阻害活性の高いバックアップ化合物を複数同定した。X2 は、すでに医薬品として認可されている化合物で、高齢者への投与実績や安全性は確保されている。X2 の抗認知症薬としての応用はドラッグリポジショニングであり、今後速やかな臨床研究への上程が期待される。

革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト

【1_理化学研究所 宮脇敦史、岡野栄之】革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明 (中核拠点) ~中核拠点における研究について~

近年、分子生物学や遺伝子操作技術等の進展による脳のミクロレベルでの解析が飛躍的に進みつつあると同時に、脳画像やイメージング技術の進展により、様々な精神活動とその異常を脳のマクロ的な構造と機能に結びつけて理解することが可能になりつつあります。しかしながら、これらの独立した解析のみでは、精神・神経疾患の克服につながるヒトの高次脳機能の解明には至らないことが明らかになりつつあり、脳の本質的な理解を進める上での大きなボトルネックとなっています。

「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト(略称・革新脳、Brain/MINDS)」は、神経細胞がどのように神経回路を形成し、どのように情報処理を行うことによって、全体性の高い脳の機能を実現しているかについて、我が国が強みを持つ技術を生かして、その全容を明らかにし、精神・神経疾患の克服につながるヒトの高次脳機能の解明のための基盤を構築することを目的として実施します。

代表機関として研究開発法人理化学研究所、参画機関として学校法人慶應義塾と国立大学法人京都大学が採択され、この3機関により中核拠点を構成します。

中核拠点では、(A) 霊長類の脳構造・機能マップの作成、(B) 霊長類の脳構造・機能マップの作成に寄与する革新的な解析技術の開発等を行い、更に、大量データのデータベース化を進めながらマクロ・ミクロ回路の相互作用や構造・機能の連関を説明するモデル構築を進めます。

【2_東京大学 笠井清登】大規模脳画像解析とヒト-霊長類トランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神・神経疾患の病態神経回路解明

革新脳・精神疾患研究チームは、精神疾患の病態解明を目指して、①疾患患者の脳画像・生理・認知行動データによる疾患病態神経回路を同定する、②ヒト・霊長類で共通に計測出来る脳画像・生理・認知行動指標であるトランスレータブル脳指標を精神疾患解明目的に特化して開発する、③精神疾患モデルマームセットを作出したうえで、トランスレータブル脳指標を通じて疾患病態神経回路に相当するマームセット神経回路を同定し、神経回路解析や回路操作を通じて、病態神経回路と行動異常の因果関係を示す、④こうしてミクロ脳病態に裏打ちされたトランスレータブル脳指標を革新脳・臨床研究総括チームにフィードバックすることにより、神経回路にもとづく精神疾患の再分類、診断・治療法開発に役立つバイオマーカーとして確立する。

当研究室は、「統合失調症の発症ステージングに対応した神経回路異常の解明」を担当する。多施設共同でMRI、脳波等のマルチモダリティ神経画像を取得し、統合失調症の発症ステージングの神経回路を解明する。また、それをトランスレータブル脳指標として、霊長類精神疾患モデルでも計測することにより霊長類回路マップ作成や病態解明につなげる。さらには、簡易型バイオマーカーへの落とし込みを検討する。

本公開シンポジウムでは、マルチモダリティ指標のうち脳波について紹介し、多施設共同で多数例の被験者で計測するためのポータブル計測システムを展示する。

【3_東京医科歯科大学 岡澤均】変性性認知症による脳機能ネットワーク異常の全容解明

アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レヴィー小体型認知症などの3つの変性性認知症は認知症の大半の原因を占めています。これまで、アルツハイマー病を中心として、これらの治療開発に巨額の投資がなされて来ましたが、未だ根本治療は確立していません。

一方で従来の研究から、発症前さらには凝集体形成前に生じる神経回路変化が治療開発のために重要性であることが明らかになってきました。

革新脳臨床研究グループの変性チームは、最新の MRI 技術、PET を駆使してヒト認知症の初期の神経回路病変を捉え、イメージングゲノミクスあるいはモデル動物解析から分子病態と病態分子候補を同定し、マーマセットモデルなどを用いて、神経回路操作の視点から病態進展を制御することを実験的に試みて、将来的な認知症治療の開発にむけた研究を行います。

これまでに、変性チームではアルツハイマー病の凝集体形成前に生じる微細な神経回路変化のマーカー分子を同定しました。また、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レヴィー小体型認知症や類縁のパーキンソン病での早期の神経回路変化の特徴を捉えています。また、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症のタウタンパク質、レヴィー小体型認知症のアルファシヌクレインの、脳内蓄積を検出する PET プローブを開発しつつあります。 今後は、これらの研究を発展させて神経回路病変の進展形式と背景にある分子異常の解明を目指します。

【4_京都大学 畑中悠佑、高橋良輔】脳血管障害とパーキンソン病における脳神経回路障害とその機能回復に 関わるトランスレータブル脳・行動指標の開発

ドーパミン作動性ニューロンの細胞死を主な原因とするパーキンソン病において、症状の進行や機能回復に伴い、脳の神経ネットワークの再編成が起こると考えられるが、そのメカニズムは今もって全く不明であり、それが故に有効な治療法は極めて限定的である。本研究では、パーキンソン病モデルマウスにおける、神経回路病態の解明と、機能回復の際に賦活化される責任回路の同定を主な目的とする。ここで、マーマセット・マカクザル・ヒトを対象とした他施設の研究とフォーマットを共有し、比較研究を行うことで、ヒトへと還元可能な、神経回路障害と機能回復時のトランスレータブルな脳・行動指標の開発を試みる。

本研究では、パーキンソン病の極初期病態を検出するため、関連遺伝子である α -syn の遺伝子発現領域をすべて含む BAC トランスジェニックマウスと、もう一つの関連遺伝子である GBA のノックアウトマウスの交配により得られるダブルミュータントマウスを作出・解析した。また、 α -syn が特定の神経回路上を伝播する病態を再現した α -syn 注入モデルを作製し、その評価を行った。さらに、ドーパミン作動性ニューロンの細胞死に付随する脳神経回路の再編過程を解析するために、ドーパミン神経毒である MPTP を投与したモデルマウスを作製し、解析を行った。今後は、これらのモデルマウスの、神経回路・シナプス病態を中心に、より詳細な解析を進めていく予定である。

長寿科学研究開発事業

【1_東京都健康長寿医療センター 大淵修一】住民との協働による介護予防のまちづくりの効果検証のための地域コントロールトライアル

大淵修一¹⁾、吉田英世¹⁾、藤原佳典¹⁾、平野浩彦¹⁾、河合 恒¹⁾、荒木 厚¹⁾、小山照幸¹⁾、杉江正光¹⁾、鈴木隆雄²⁾、小島基永³⁾、中田晴美⁴⁾

東京都健康長寿医療センター¹⁾、桜美林大学加齢発達研究所²⁾、東京医療学院大学保健医療学部³⁾、東京女子医科大学看護学部⁴⁾

超高齢社会においては、健康寿命の延伸のために介護予防の推進やシニア世代の役割の創造が必要であり、住民主体の介護予防活動の重要性が注目されているが、一方で、住民主体の活動は、住民の一体感「社会的凝集性（地域の人々への信頼感等）」を高めるだけでなく、要援護者にとっては孤立を高める危険がある「私的社會統制（地域の秩序を守るための対処行動等）」を強める負の側面がある。本研究では、コーディネーターのかかわりによる私的社會統制を強めない地域介入モデルを構築し、その効果を郵送調査や会場調査にて検証したうえで、住民協働の介護予防のまちづくりのためのマニュアルを作成する。

東京都豊島区菊かおる園高齢者総合相談センター所管地域（高齢者人口約 6,000 名）を対象地区とし、この地域を A 地区（先行介入地区）と B 地区（後行介入地区）に分け、先行介入地域において、1) コーディネーター機能を持つ会議体の立ち上げ：行政、地域包括、大学、NPO、研究班による「まちづくり推進会議」、2) 介護予防リーダー養成：コーディネーターとともに主体的に地域拠点プログラムを実践する住民、3) 地域拠点介護予防活動の実施：介護予防リーダーとコーディネーターの協働による地域活動、といった地域介入を進めている。

本発表では、地域介入 2 年目の状況および郵送調査、会場招待型健診、GPS 内蔵携帯端末による活動範囲調査によってこれまでに得られている知見について紹介する。

【2_東京大学 吉江悟】在宅療養者に対する地域単位の夜間休日臨時対応体制のあり方に関する研究 ~在宅療養者に対する地域単位の夜間休日臨時対応体制のあり方に関する研究~

平成 30 年度より全市町村で実施される「在宅医療・介護連携推進事業」は、市町村単位の在宅医療・介護の体制整備を目標としている。その実現のために、夜間休日の臨時対応体制を確保することは重要な要素だが、現状は各機関独自に待機要員を確保しており、限られた資源を地域単位で効率的に活用するという状況には至っていない。そこで本研究では、全国の実態を把握し、地域単位での体制整備について実現性の高いあり方を検討するとともに、最終年度には試行的に実証を行うことを目的としている。平成 27 年度は、診療所・訪問看護ステーション（以下、訪看）・患者本人・家族の四者を対象とした郵送調査を実施した。既往研究はいずれか

一者を対象とした調査であり、四者同時の調査により相互の認識の対応を検討することが可能となった。調査結果から、①夜間休日に患者・家族が最初に連絡をする機関について、診療所・訪看間で認識の齟齬が存在する可能性があること、②1人体制で夜間休日の待機を行っている診療所・訪看は、現行体制の維持に限界を感じている割合が高いこと、③訪看が一次対応をする場合においてより患者・家族の安心感や満足感が高いこと、④8割以上の診療所・訪看は、条件が整えば地域単位の夜間休日臨時対応体制を構築することが可能と認識していること、などが明らかとなった。今後、さらなる調査や試行を通じ、汎用性の高い地域単位の体制モデルを示していく予定である。

認知症研究開発事業

【1_国立長寿医療研究センター 鳥羽研二】時間軸を念頭に適切な療養・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・連携システムに関する研究

アルツハイマー病に対する疾患修飾薬（DMT）の治験は必ずしも成功したとはいえず、介入時期をより早期にシフトする必要性が指摘されている。また、客観的なバイオマーカーの確立が十分にはなされておらず、DMTの治験や予防を目的とした臨床研究において、認知症の発症をエンドポイントとした場合、前臨床期に対する研究では十数年、軽度認知機能障害（MCI）でも数年程度の追跡期間が必要となる。これまでの多くの研究では「認知機能の変化」をエンドポイントにおいて追跡しており、本来的な認知症の治療や予防を検証できていない。これを克服するために、大規模なレジストリシステムのような、あらたな発想によって、治験や臨床研究の受け皿となる登録連携システムを構築し、維持可能レベルに到達することを最大の目的とする。

[登録デザイン] 世界に類のない本レジストリの特徴

認知症は疾患の進行に従って異なるステージに移行する。このため治験を行う度に、新しく登録を行うといった費用対効果の低下を招いていた。前臨床期から認知症まで縦断的に患者等の情報を更新する動的なレジストリは、各ステージで求められる対象者への薬物治験等に対応できる。

[研究経過]

- ・ 前臨床期は、母体となる既存のあるいは今後参加するコホート研究や多施設共同研究から登録を行うこととし、既に登録を開始している。
- ・ MCI期は、全国20以上の認知症疾患医療センターなどから登録を行い、倫理委員会審議が2月中には終了予定。
- ・ 認知症ケア等登録、グッドプラクティス収集のための登録を行う。登録情報の構造化の検定を終了し、100以上の研究協力者の同意を得て、登録を開始している。

【2_慶應義塾大学 小熊祐子】身体活動コミュニティワイドキャンペーンを通じた認知症予防介入方法の開発 ~「ふじさわプラス・テンプロジェクト」地域自主グループ単位の運動継続をきっかけに、地域全体を活動的に。~

小熊祐子¹⁾²⁾、三村 将³⁾、武林 亨¹⁾、宮地元彦⁷⁾、新井康通⁴⁾、仰木裕嗣⁵⁾、秋山美紀⁶⁾、齋藤義信⁸⁾

慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科¹⁾、同スポーツ医学研究センター²⁾、同医学部精神神経科³⁾、同医学部百寿総合研究センター⁴⁾、同大学院政策メディア研究科⁵⁾、同環境情報学部⁶⁾、国立健康・栄養研究所⁷⁾、藤沢市保健医療財団⁸⁾

身体活動不足は世界中で問題であり改善の余地がある。健康上の効果は多岐にわたり、認知機能低下を遅らせる効果も示されている。しかし、地域全体として、実生活の中で継続的に身体活動実施を促進し、認知症予防効果を含めその効果が期待できる方法についての理解は十分でない。

藤沢市では2013年度より4行政地区で身体活動増加のコミュニティワイドキャンペーン(CWC)として、60歳以上の高齢者を主対象に、“プラス・テン(10分でも長くからだを動かそう)”を主メッセージとした多角的な身体活動促進の取り組みを行ってきた。本研究では、この取り組みを基盤に、情報提供、地域の生活圏で身体活動実施ができる小さなコミュニティづくりの仕組みの形成等を関連組織と連携して行う中で、プラス・テンや身体活動の認知症予防効果についての気づきや知識を高め、身体活動を実施する者の増加を図る。これらの多角的取り組みが住民の認知症予防ほか健康上の効果を高め健康寿命の延伸につながることを仮定しその効果を評価する。

多角的取り組みの主となるものとして、地域で1週間に1回以上集まって運動を行うグループを募り、体力測定、iPadを用いた認知機能、加速度計を用いた身体活動量の測定などの評価を実施、半年後、1年後にフォローアップを予定している。

本発表では4行政地区でのCWCの成果および、現在実施中のプラス・テンの取り組みとその成果について紹介する。

障害者対策総合研究開発事業

■身体・知的等障害分野

【1_国立障害者リハビリテーションセンター 神作憲司、森浩一】ブレイン・マシン・インターフェイス（BMI）による障害者自立支援機器の開発

我々は、障害者の自立支援に向け、頭皮上脳波電極から計測した信号によりコミュニケーションや環境制御等を可能とする BMI 機器開発を行ってきた。これまで、内製の BMI 機器を用いて筋萎縮性側索硬化症（ALS）等の患者・障害者を対象とした実証評価を行い、その結果に基づき、機器の精度向上や機能拡張のための研究開発を行ってきた。

平成 27 年度は、ALS 患者 3 名を対象とする BMI 機器の 1 年間にわたる長期実証評価を進めた。その結果、ALS 患者が BMI 機器を実用的な精度で安定して使用できることが示された。さらに、対象者のうち 1 名は評価期間中に完全閉じ込め状態（TLS）となったが、その後も実用的な操作精度を確保し続けた。実証評価では、着脱容易な脳波電極を用いた機器設置の容易化と電氣的雑音の低減により、運用面が改善した。また、機器使用の容易化に向けて、ユーザーインターフェイスの改良を行った。

さらに、筋電ノイズ等により BMI 機器の使用が困難な患者・障害者のために、音声インターフェイスの開発も行った。神経内科学的調査では、ALS 患者において、こうした拡大・代替コミュニケーション機器の使用が生活の質の向上に寄与することが示された。また、TLSに至った ALS 患者の臨床的特徴として、後頭葉の萎縮が比較的軽いことが明らかとなり、視覚誘発性の BMI が進行した ALS 患者でも有効であることが支持された。

【2_大阪大学 望月秀樹】近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術を応用した脳卒中及び神経難病の機能改善に寄与する新しいリハビリテーションシステムの開発

神経疾患においては、脳内の機能的ネットワークの破綻によって、様々な機能障害が起こっていると考えられる。我々は比較的装置が簡便な脳機能画像法である近赤外分光装置（NIRS）を用いて、自らの脳活動の制御方法を学習させるニューロフィードバックと呼ばれる技術を応用し、慢性期神経疾患に対するリハビリテーションの効率化を図るシステムを開発し、臨床研究においてその効果を明らかにしたいと考えている。

本研究では、我々が開発した NIRS を用いたニューロフィードバックリハビリシステムを用いて、パーキンソン病・脊髄小脳変性症・慢性期脳卒中患者などを対象として、リハビリテーションと併用した際の歩行機能改善効果を検討している。これまで、健常者を対象とした検討で本システムが、ターゲットとなる脳領域の活動を賦活し、立位バランス能力に影響を与えることを確認しており、神経疾患患者への応用目指した臨床研究を開始している。今回は脊髄小

脳変性症患者を対象に、集中リハビリとの併用でニューロフィードバックリハビリが歩行能力の改善効果をさらに高めるかどうかを確認する二重盲検試験の中間評価の結果を中心に研究の成果を紹介し、今後の臨床応用に向けた取り組みについて発表したい。

【3_国立精神・神経医療研究センター 神尾陽子】我が国における、自閉症児に対する「応用行動分析による療育」の検証に関する研究

神尾陽子¹⁾、原口英之¹⁾、山口穂菜美¹⁾、三宅篤子¹⁾、井上雅彦²⁾、野呂文行³⁾
立花良之⁴⁾、平岩幹男¹⁾

国立精神・神経医療研究センター¹⁾、鳥取大学²⁾、筑波大学³⁾

〔背景・目的〕 自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorders: ASD) の早期療育は最重要課題の一つである。応用行動分析 (applied behavior analysis: ABA) による療育効果は最も多く報告されているが、有効性を結論づけるにはエビデンスはまだ乏しい。理由として、個人差が大きいことや、北米の一部を除き治療者の不足などが挙げられる。本邦においても、早期療育の普及は喫緊の課題であるが、実際に提供されている療育の質のばらつきが大きい。また ABA は一部の大学や民間機関で実施されているのみであり、実証的研究も乏しい。本研究は、本邦で実施されている ABA 療育が地域で提供されている非 ABA 療育と比べて ASD 幼児に効果に違いがあるかどうか、レスポンドナーの特徴は何かなどを明らかにするもので、今回はその中間報告を行う。

〔方法と進捗状況〕 2～5 歳の ASD 児で、ABA による早期支援を開始してまもない群 (ABA 群) と地域の公的機関から非 ABA 療育を受けている群 (地域療育群) の 2 群について、児の自閉症症状、発達水準、適応行動および親の養育ストレスやうつ症状等を開始時と開始 1 年後で評価する。この間の療育内容に関する詳細情報も収集する。解析方針は、児と親のアウトカムを従属変数に、療育タイプとベースライン評価を独立変数とし、療育タイプの主効果と、その他の要因との交互作用を調べる。2015 年 12 月現在、ABA 群 27 名、地域療育群 34 名のベースライン評価を終えた。

■感覚器障害分野

【1_愛媛大学 羽藤直人】中高度難聴者への超磁歪素子を用いた埋め込み型骨導人工中耳の開発

羽藤 直人, 小池 卓二, 神崎 晶, 立入 哉

聴覚障害は社会参加を阻む重大な障害であるが、その補装具や補聴医療には問題が多い。本邦で補聴が必要な難聴者の内、補聴器を実際に使用しているのは僅か 17%とされている。その理由として、現状の気導型補聴器には外耳道の閉塞感、ハウリング、騒音下の補聴不良、高音域の出力不足等の問題があることが挙げられる。骨導型補聴器は、外耳や鼓膜を介さない聴覚経路である骨導を用いた補聴器であり、気導型補聴器に比べ、音圧、音質ともに優れ補聴性能が良いことから注目されている。しかし、Bahaに代表される既存の骨導補聴器には、インプラント埋め込みによる侵襲やその後のメンテナンスの必要性、および出力不足等の問題がある。そこで本研究では、上記の問題点を克服する側頭骨の皮膚下に埋め込む骨導型補聴器を提案する。本補聴器は、サウンドプロセッサと信号伝送回路から成る体外ユニットと、受信回路および骨導振動子から成る体内ユニットにより構成されており、振動素子として、磁界の変化によりその形状を変化させる特性を持つ超磁歪素子(GMM)を用いている。GMMは変形率、応答速度に優れ、これにより従来の骨導振動子よりも小型で高音質な骨導振動子の開発が可能である。ここでは、コンピュータシミュレーションや頭蓋骨振動の精密計測を通じた、新型補聴器開発の現状を紹介する。

【2_国立成育医療研究センター 東範行】小児・若年者の視覚障害の早期発見・診断・治療・訓練・リハビリ等の自立支援に資する技術開発等に関する研究

小児・若年者の失明・重篤な視覚障害の約 90%は 0歳で発症するので、多くが早期に発見・診断できないことが問題である。疾患の種類はきわめて多彩であり、原因や病態が明らかでないものも多い。早期に適切に診断し、治療やリハビリテーションを行えば、可能な限りの保有視覚の発達を誘導できる。本研究では、まず視覚障害疾患を早期に発見・診断する方法を検討する。原因・病態・経過が明らかでない疾患については、発症早期から無侵襲の生体検査によって構造と機能を詳細に把握して、原因や病態の解明と早期診断法に資する。早期発見・診断法を確立するとともに、早期治療と有効なリハビリテーション法の早期導入を検討する。

これまでに、眼疾患のスクリーニング、眼底の詳細な検査、未熟児網膜症の早期手術とリハビリテーションについて適応と方法をほぼ確立した。本研究を遂行することで、これまで不明であった多くの種類の小児・若年発症の眼疾患の原因や病態は解明されれば、早期発見・診断を図ることができる。早期治療とリハビリテーションを導入すれば、成人と異なって視覚発達期で可塑性をもつ小児・若年者では、飛躍的な成果を期待できる。小児・若年者の重症視覚障害において、残存視力を向上させ、早期に社会参加を可能となり、少子時代の医療、福祉問題の解決に大きく貢献することができる。

■精神障害分野

【1_国立精神・神経医療研究センター 松本俊彦】精神医学・救急医学・法医学が連携した危険ドラッグ使用の病態・症状対応法の開発に関する研究

近年、国内外で、合成カンナビノイドや cathinone 誘導体を含有する、「脱法的な薬物」（＝危険ドラッグ）が社会問題となっている。すでに米国においては 2010 年以降、これらの薬物が社会問題となっており、精神病症状から心停止による致命的結果まで広範な健康被害が確認されている。

こうした状況はわが国ではいっそう深刻である。日本中毒情報センターにおける危険ドラッグ関連の相談件数は 2011 年以降激増し、危険ドラッグ使用に関連する交通事故や暴力事件の報道が相次いでいる。しかし、わが国の施策は規制強化に偏り、危険ドラッグ関連医学的障害の実態把握や治療法の確立は著しく立ち後れている。

このような状況を踏まえ、本研究では、「依存症専門機関」、「精神科急性期治療機関」、「一般救急医療機関」、「法医学機関」という 4 領域を研究フィールドとして、危険ドラッグに関連する医学的障害の詳細を明らかにし、最終的に治療ガイドラインを開発することを目的としている。

研究班初年度にあたる今年度は、過去 3 年間に国内の主要な依存症専門医療機関、全国の精神科急性期治療病棟を有する医療機関、ならびに全国の一般救急医療機関に受診した危険ドラッグ関連障害患者の臨床的特徴を明らかにするとともに、過去 3 年間に東京都監察医務院が取り扱った危険ドラッグ関連異状死の実態を検討した。現在のその結果を解析中であるが、ポスター発表当日は明らかになった結果を報告する予定である。

【2_国立精神・神経医療研究センター 山田光彦】精神疾患に起因した自殺の予防法に関する研究

～救急医療施設を受診した自殺未遂者ケアに関する先行研究の再評価（無作為化比較試験のシステマティックレビューとメタ解析）～

山田光彦¹⁾、稲垣正俊²⁾、米本直裕¹⁾、川島義高¹⁾

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所¹⁾、岡山大学病院精神科神経科²⁾

自殺未遂の既往は自殺企図の最も重要な危険因子であるが、我が国における自損行為についての救急出場件数は年間7万件を超えている。最近、救急医療機関に搬送された自殺未遂者に対して、救急医療機関入院中に、危機介入、精神医学的アセスメント、心理教育を行い、精神科への受療勧奨を含めた定期的なケース・マネージメントを実施することにより、自殺再企図を強力に抑止することが報告された（ACTION-J study: Lancet Psychiatry, 2014）。そこで本研究では、我々の先行研究（Inagaki et al., J Affective Disorders, 2014）をベースに、救急医療施設を受診した自殺企図・自傷患者に対する介入の効果を検討した無作為化比較試験のシステマティックレビューとメタ解析を、PRISMAの基準に従い実施した。検索式により得られた34報の無作為化比較試験を検討したところ、ACTION-J studyを含むIntensive care plus outreach groupは、6ヶ月以内の自殺再企図率を通常介入群と比較して有意に自殺再企図を減少させることが確認された。自殺未遂者に対する適切なケアの提供は、自殺総合対策大綱（平成24年改訂）にも重点項目として記載されている。今後、救急医療機関を拠点とした自殺未遂者ケアが進展することが期待される。

■神経・筋疾患分野

【1_関西福祉科学大学 倉恒弘彦】慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断法の開発

【目的】慢性疲労症候群（CFS）患者における神経・内分泌・免疫系の異常や脳内炎症に直結したバイオマーカーを明らかにすることにより、病因・病態に基づいた客観的CFS診断法を確立する。

【方法】本研究では活性化ミクログリア細胞に発現する蛋白に結合するPK11195とポジトロンCT（PET）を用いて脳内神経炎症の有無を検討するとともに、マルチオミックス解析、ウイルス学的評価、酸化ストレス・代謝機能評価等によりCFSに特化したバイオマーカーについて網羅的に探索し、CFSに特異的なバイオマーカー検索を実施した。

【結果・考察】PET検査により、CFS患者には視床、橋、延髄、扁桃体、海馬、帯状回において神経炎症が存在し、視床、中脳、扁桃体の炎症は認知機能障害と、帯状回、視床の炎症は頭痛や筋肉痛と、海馬の炎症は抑うつ症状と強い正の相関がみられることが明らかになった。この結果は、これまで不定愁訴として捉えられてきたCFS病態は、神経炎症に伴う脳神経系機能の障害として客観的に診断することが可能であることを示唆している。さらに、CFSバイオマ

一カーについて網羅的に探索を進める中で、末梢血中等のバイオマーカーとして炎症にかかわる成分 X を同定した（特許申請中）。メタボローム解析では、TCA 回路や尿素回路内において GFS に特徴的な変化を発見した（特許取得）。現在、世界中で GFS を客観的に診断するバイオマーカーの開発が進められており、本研究成果は世界をリードする画期的なものである。

【2_山形大学 嘉山孝正】脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究

脳脊髄液減少症（低髄圧症候群）は、70 年以上前に提唱された疾患だが、近年、交通外傷の後遺障害として法廷で争われるなど、社会問題化している。それは、疾患概念が混乱していることが主たる原因である。本研究は、①文献による疾患概念の検証、②髄液漏の根拠とされていた画像診断所見の疾患特異性、髄液漏と症状の因果関係の検討、③科学的根拠に基づく診断基準の作成と、臨床像の把握、④ブラッドパッチも含めた治療法の検証と確立を目的としている。最終的には、本症に関連する 8 つの学会が協力し、学会間の垣根を取り払い、誰がみても納得できる診療指針の作成を目指す。

これまで、文献レビューの結果を基に臨床研究プロトコールを作成、平成 20 年度に最初の臨床研究を開始した。その結果、脳脊髄液減少症の中核を成すのは「脳脊髄液の漏出」であると規定し、平成 23 年 10 月、関連学会の承認を得て「脳脊髄液漏出症」の画像判定基準・画像診断基準を公表した。この基準が公表されたことで、保険適用外の手技であったブラッドパッチが先進医療として承認された。先進医療承認後、ブラッドパッチの有効性・安全性評価と、公表した診断基準の検証と周辺病態検討のための新たな臨床試験を開始した。昨年度末に登録は終了し、今年度は、結果の解析と、先進医療承認施設に対する診断と治療に関するアンケート調査を行い、画像判定基準の改定と治療を含めた診療指針を完成させる。

<メモ>



要旨は原文通り記載させていただいております。

掲載されている全ての文章の無断による転用・転載を禁止します。

平成 28 年 2 月 27 日発行

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

戦略推進部 脳と心の研究課

URL : <http://www.amed.go.jp/program/list/01/04/>

Email : brain@amed.go.jp

Tel : 03-6870-2222

Fax : 03-6870-2244