



# Topics

## 研究と医療最前線

Cutting-Edge Research & Practice  
2024-2025

NCNPが挑戦する様々な研究と医療のなかから  
最新の取り組みをご紹介します。







## 神経生物学

# シナプスを選んで除去する マイクログリアの働きを解明

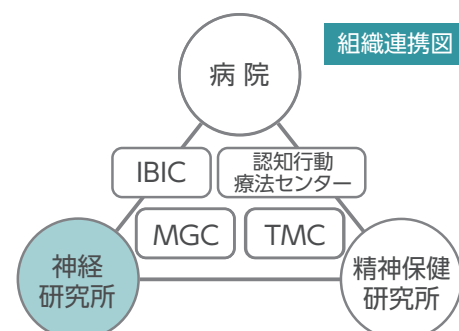
神経研究所／疾病研究第二部 小山 隆太 部長、安藤 めぐみ 室長

**疾病研究第二部** は、脳疾患の根本原因と治療標的の発見を目指し、基礎研究と臨床との架け橋となる研究を行っています。特に、神経回路の基盤であるシナプスと、その機能を支えるグリア細胞との相互作用に着目しています。



培養室での無菌操作の様子

神経研究所 (疾病研究第二部)



## マイクログリアによるシナプス刈り込み

シナプスは、神経細胞同士が情報をやりとりするための接点であり、情報を送る側のプレシナプスと、受け取る側のポストシナプスで構成されます。発達期にはシナプスが過剰に形成され、その後、不要なシナプスが取り除かれます。この過程は「シナプス刈り込み」と呼ばれ、シナプス刈り込みの異常は様々な脳疾患のリスクとなることが明らかとなりました(図1)。

脳内の免疫細胞であるマイクログリアは、不要なシナプスを刈り込むことで神経回路を調節します。しかしながら、「マイクログリアがどのように特定のシナプスを認識し、選択的に刈り込むのか」という詳細なメカニズムは不明でした。また、「マイクログリアが生きた神経細胞のプレシナプスを直接刈り込むのか」という根本的な疑問も未解明でした。

本研究では、ある特定の条件下において、プレシナプスで局所的に活性化するかスパーゼ3という分子に着目しました。カスパーゼ3は通常は「細胞の自然死」を誘導する酵素ですが、今回の発見では、マイクログリアによって刈り込まれるべきシナプスの目印として機能していることが明らかとなりました。

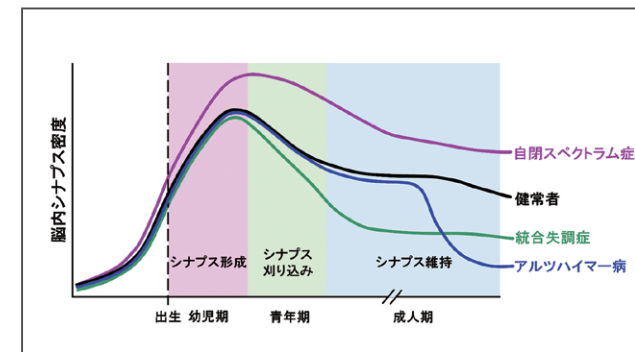


図1: シナプス密度の変遷と脳疾患発症時期との関連性

脳内のシナプスは、発達初期に過剰に形成され、青年期にその一部が除去される。このシナプス刈り込み機構の異常は、脳疾患の発症に関わることが示唆されている。図はPenzes et al. Nat Neurosci. 2011を参考に作成。

#シナプス刈り込み

#マイクログリア

#カスパーゼ3

## カスパーゼ3によるシナプス刈り込みの調節

カスパーゼ3がマイクログリアによるシナプス刈り込みを調節するメカニズムを解明するため、私たちは、これらの細胞や分子の動きを観察・操作する手法を確立しました。光刺激に応答してカスパーゼ3を活性化するタンパク質と、高精度光刺激装置とを組み合わせる方法です。これにより単一プレシナプスにおけるカスパーゼ3活性化とマイクログリアの挙動を、超高解像度蛍光顕微鏡により、リアルタイムで観察しました。その結果、神経活動が上昇すると、プレシナプスで局所的にカスパーゼ3が活性化することを発見しました。また、カスパーゼ3の活性化は、シナプス刈り込みを促進するC1qという分子をプレシナプスに集積させることが明らかとなりました。このようなプレシナプスの局所的な現象によって、マイクログリアが神経細胞突起を切断することなく、プレシナプスのみを選択的に刈り込むことが可能となることが初めて示されました。

本研究では、シナプス刈り込みが神経回路の選択的な再編成に寄与する仕組みを明らかにしました(図2)。この研究成果は、シナプス刈り込みとの関わりが指摘されている自閉スペクトラム症やアルツハイマー病などの病態解明につながることで期待されます。

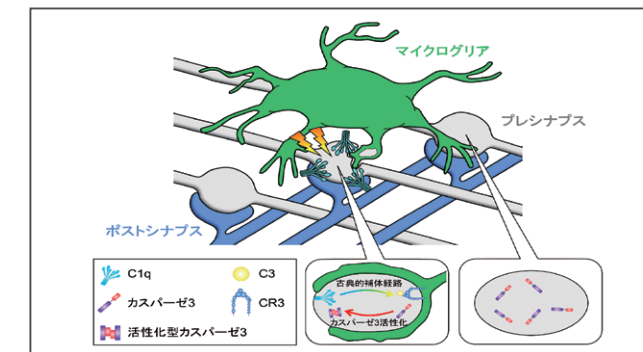


図2: カスパーゼ3がマイクログリアによるC1q依存的なシナプス刈り込みを促進するメカニズム  
神経活動が上昇すると、プレシナプス局所でカスパーゼ3が活性化しC1qが集積する。マイクログリアはC1qを目印として、神経細胞突起上のプレシナプスのみを刈り込む。

## リファレンス

- Andoh M, Shinoda N, Taira Y, Araki T, Kasahara Y, Takeuchi H, Miura M, Ikegaya Y, Koyama R\*. Nonapoptotic caspase-3 guides C1q-dependent synaptic phagocytosis by microglia. Nat Commun., 16:918, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-56342-7
- プレスリリース：2025年2月14日「脳の免疫細胞がシナプスを選んで除去する仕組みを解明 ～熱性けいれんがシナプス除去を促進する可能性も発見～」  
<https://www.ncnp.go.jp/topics/detail.php?uid=NL8ma3pBx4eBe7XX>



疾病研究第二部 小山隆太部長(前列中央)と研究部のメンバー



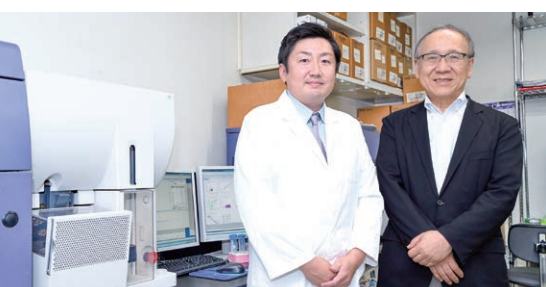


## 腸内細菌と免疫疾患

# 多発性硬化症 (MS) を悪化させる 「腸内の異型細菌株」を発見

神経研究所／免疫研究部 竹脇 大貴 研究員

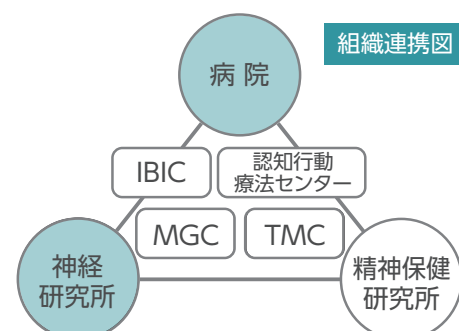
**免疫研究部** では、多発性硬化症 (MS) などの神経免疫疾患を対象に、免疫異常による自己免疫の原因解明と、新たな治療法の開発に取り組んでいます。基礎・臨床研究者が連携し、免疫細胞や腸内細菌など多様な因子に着目して研究を進めています。



左／竹脇 大貴 研究員、右／山村 隆 特任研究部長

## 神経研究所 (免疫研究部)

病院 (脳神経内科診療部、放射線診療部)



## 異常な腸内フローラが病態を悪化

近年、腸内細菌と健康との関係が広く注目され、「腸内フローラ」という言葉も一般に浸透してきました。当研究部では、自己免疫疾患である多発性硬化症 (MS) において、腸内環境が病気の進行に深く関与していることを明らかにしてきました。MSには、再発と回復を繰り返す「再発・寛解型 (RRMS)」と、次第に悪化していく「二次進行型 (SPMS)」の2つの病型があります。私たちはSPMS患者の腸内細菌を網羅的に解析し、酸化ストレスの上昇と細菌DNA修復の活性化を確認しました。これは、腸内環境の異常がMSの進行に関わっている可能性を示しています (リファレンス1)。

さらに、腸内のティザレラ菌という細菌の中でも、“B株”と呼ばれる特殊な株が、SPMS患者に特異的に多く存在していることを突き止めました。このB株は、ゲノム上を移動できる可動遺伝因子を介して多数の病原性遺伝子を獲得しており、通常の株とは性質が大きく異なる「異型細菌株」であることが分かりました。無菌マウスを用いた実験では、このB株が腸内に定着することで神経炎症が悪化し、菌が持つ特殊な鞭毛構造が腸の免疫細胞を刺激して、炎症性のTh17細胞を誘導することが明らかになりました (リファレンス2)。



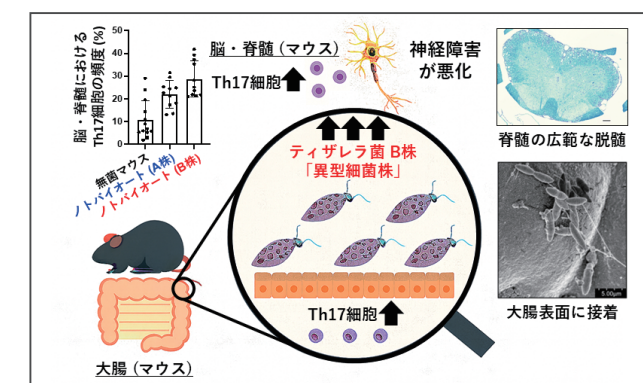
無菌マウスを用いた実験を行う装置、無菌アイソレーター。装置内では細菌が全く存在しない環境や、特定の細菌だけが存在する環境での実験を行うことができる。

## 腸内細菌の“株”に着目した新たな医療の可能性

今回の研究は、腸内細菌を「種」ではなく「株」レベルで詳細に調べることの重要性を強調しています。「株」とは「種」よりも細かい分類単位です。同じ種に分類され、系統的に非常に近い細菌であっても、株の違いによって病原性や免疫への影響が大きく異なることが明らかになりました。このような機能的に異常な株は、MSだけでなく、アルツハイマー病、うつ病、自閉スペクトラム症など、各疾患に特有の異型細菌株が関与している可能性があり、今後の研究で次々と明らかになっていくでしょう。

従来は「病原菌＝外から感染するもの」と捉えられてきましたが、現在では「体内に存在する常在菌が、ある条件下で病気の引き金となる」ことが理解されつつあります。今回見つかったティザレラ菌B株は、まさにその典型的な例といえます。将来的には、こうした異型腸内細菌株を標的とした“精密マイクロバイーム医療”が、MSをはじめとする難治性神経疾患に対する新たな治療法として期待されています。

私たちは今後も、脳と腸のつながりに注目しながら、患者さんに新しい治療の選択肢を届けられるよう、研究を進めていきます。



「ティザレラ菌B株」が神経炎症に与える影響  
ティザレラ菌B株を定着させたマウスでは、脳・脊髄および大腸において炎症を誘導するTh17細胞が増加し、神経障害が悪化した (リファレンス2)。

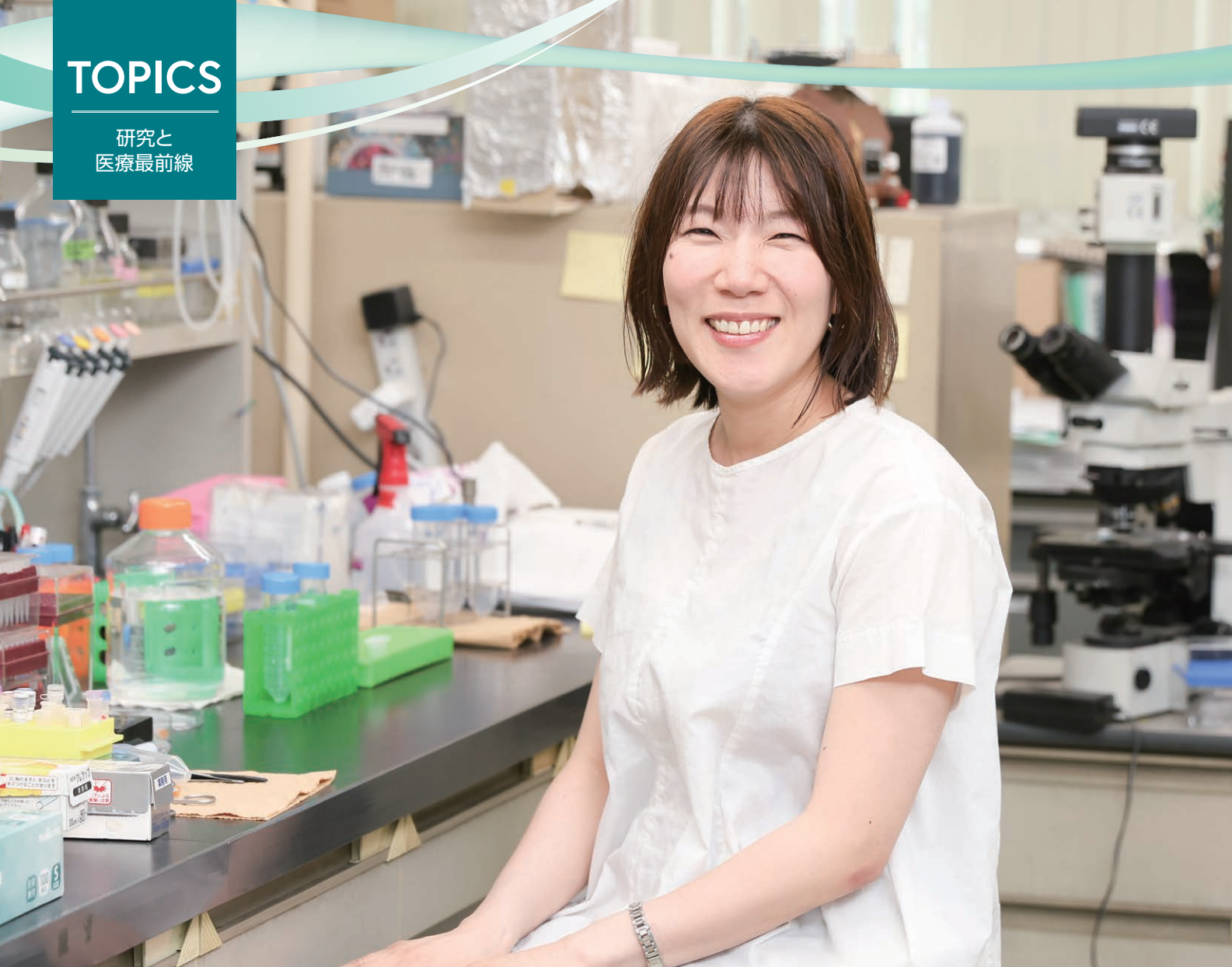
## リファレンス

1. Takewaki, D., Suda W., Sato W., Takayasu L., Kumar N., Kimura K., Kaga N., Mizuno T., Miyake S., Hattori M., Yamamura T. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 22402-22412, doi:10.1073/pnas.2011703117 (2020).
2. Takewaki, D., Kiguchi Y., Masuoka H., Manu MS., Raveney BJE., Narushima S., Kurokawa R., Ogata Y., Hattori M., Kimura Y., Sato N., Ozawa Y., Yagishita S., Araki T., Miyake S., Sato W., Suda W., Yamamura T. *Tyzerella nexilis* strains enriched in mobile genetic elements are involved in progressive multiple sclerosis. *Cell Rep* 43, 114785, doi:10.1016/j.celrep.2024.114785 (2024).



免疫研究部のメンバー





## 神経発生生物学

# 脳形成の研究により 小頭症の新たな病態メカニズムを解明

神経研究所／病態生化学研究部 嶋岡 可純 研究員

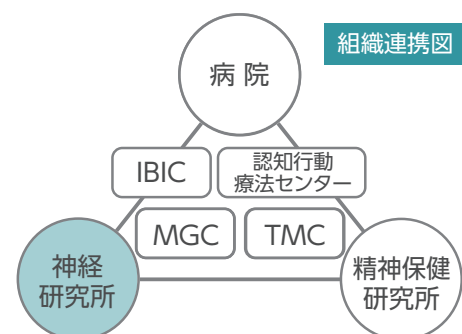
**病態生化学研究部** は、実験動物を用いて、脳が形づくられていく仕組みを研究するとともに、心の病の原因解明や治療法開発に努めています。私たちは、小頭症を引き起こす新たな病態メカニズムを明らかにしました。



観察用の切片を作る様子

## 神経研究所（病態生化学研究部）

神経研究所（疾病研究第六部）



## 小頭症を引き起こす病態メカニズムの発見

小頭症は、新生児の頭部が小さい状態のことで、特に脳の発達不全による場合が多いといわれています。しかし、小頭症がどのように引き起こされるのか、その病態メカニズムはよくわかっていませんでした。

脳の大部分を占める大脳皮質は、皮質の深い部分に位置する神経細胞（深層神経細胞）と浅い部分の神経細胞（浅層神経細胞）に大別されます。深層神経細胞と浅層神経細胞はそれぞれ神経幹細胞と中間神経前駆細胞が細胞分裂することによって生み出されます（図1）。これまで、小頭症は深層神経細胞と浅層神経細胞の両方が減少することで引き起こされると考えられてきました。しかし、今回私たちは、*Auts2*遺伝子を破壊したマウス（*Auts2*欠損マウス）で、浅層神経細胞の数だけが減少することで、小頭症が引き起こされるという新しい病態発症メカニズムを発見しました（図2）。今回の研究は、これまでの知見とは異なる“小頭症の新しい病態メカニズム”を明らかにしており、小頭症の理解に大きく貢献すると思われます。

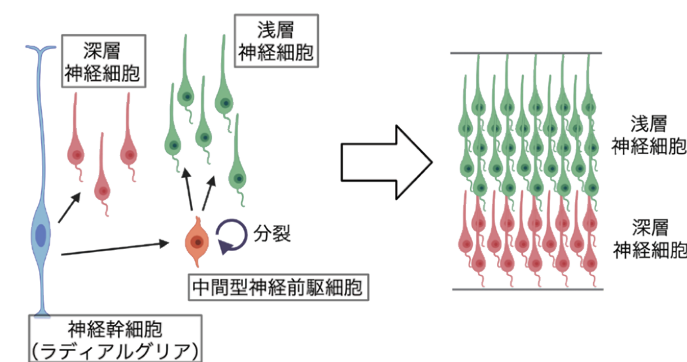


図1：神経細胞が生み出される過程

## AUTS2遺伝子と小頭症

*AUTS2*遺伝子はヒトの小頭症の原因遺伝子の1つです。しかし、*AUTS2*遺伝子の変異および*AUTS2*タンパク質の動きの低下がどのように小頭症を引き起こすのかについてはわかっていませんでした。そこで、*Auts2*欠損マウスを作製したところ、大脳皮質の深層には影響がないものの、浅層がかなり薄くなることができました。つまり、浅層神経細胞が減少することで、結果として大脳皮質の厚みが減少することを見出しました。次に、神経細胞を生み出す細胞を調べたところ、神経幹細胞の細胞分裂に影響はなかったのに対し、中間神経前駆細胞の細胞分裂がかなり低下していることがわかりました。さらに私たちは、*AUTS2*タンパク質が*Robo1*遺伝子の動きを抑えることで、中間型神経前駆細胞の細胞分裂を促進していることを見出しました（図2）。

今回の結果で病態への関与が示された遺伝子や分子が、小頭症の新たな治療標的になるのではないかと期待されます。

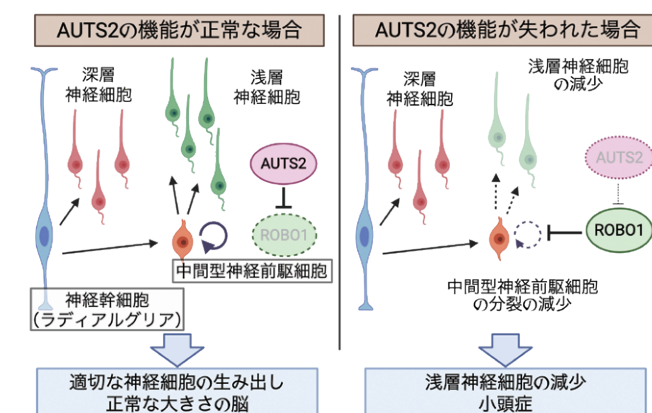


図2：AUTS2タンパク質の動きと機能が失われた時の影響

## リファレンス

- Shimaoka K., Hori K., Miyashita S., Inoue Y.U., Tabe N.K.N., Sakamoto A., Hasegawa I., Nishitani K., Yamashiro K., Egusa S.F., Tatsumoto S., Go Y., Abe M., Sakimura K., Inoue T., Imamura T., Hoshino M., The microcephaly-associated transcriptional regulator AUTS2 cooperates with Polycomb complex PRC2 to produce upper-layer neurons in mice. The EMBO journal, 44(5):1354-1378, 2025 DOI: 10.1038/s44318-024-00343-7
- プレスリリース 2025年1月15日「小頭症の新しい病態メカニズムを発見～さまざまな精神神経疾患に関わるAUTS2遺伝子の解析から～」  
<https://www.ncnp.go.jp/topics/detail.php?uid=lt1Yz7xRDuQK85m2>



病態生化学研究部のメンバー



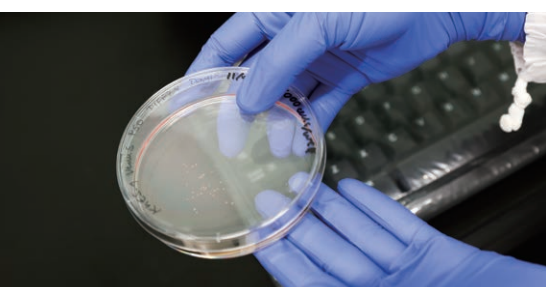


## 幹細胞学

# 尿からはじまる未来医療 疾患モデル幹細胞で難病克服に挑む

神経研究所／遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣 部長

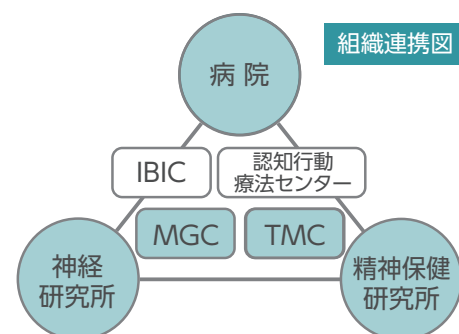
**遺伝子疾患治療研究部** は、筋ジストロフィーを中心に疾患モデルを用いた基盤研究成果を発展させ、国産初の核酸医薬品ビルトラルセンの実用化に成功しました。国際的研究拠点として、次世代の核酸医薬や遺伝子治療、幹細胞治療の開発にも取り組んでいます。



培養された大脳オルガノイド

## 神経研究所（遺伝子疾患治療研究部）

神経研究所（疾病研究第四部、神経薬理研究部）  
精神保健研究所（精神薬理研究部）  
病院（脳神経内科診療部、脳神経小児科診療部）  
MGC（バイオリソース部）  
TMC



## 尿からつくる細胞で病気のしくみを再現

当研究部はセンター内の研究所、病院などと幅広く連携し、尿由来幹細胞を使って神経や筋肉の病気を培養皿（ディッシュ）内で再現する研究を行っています。この細胞は尿から簡単に採取できるため体への負担がなく、脳のように体からの採取が難しい臓器の研究にも活用できます。この細胞の大きな特徴は、体の状態を反映した遺伝子の働き方をよく保つことです。私たちの体では、年齢や環境によって「どの遺伝子をどれだけ使うか」が変化します。これは「エピジェネティック修飾」と呼ばれ、DNAの配列を変えずに遺伝子のスイッチの入り方を調整するものです。尿由来幹細胞は、この情報を保持しやすいため、実際の体の状態に近い条件で病気を研究することができます。また、神経や筋肉に関連する遺伝子を多く発現するため、加齢が関与する神経筋疾患の研究に特に適しています。

また、遺伝子操作技術「ダイレクト・リプログラミング」により、尿由来幹細胞を筋肉や神経系の細胞へと変換することも可能です。私たちは、尿由来幹細胞から作製したiPS細胞をもとにミニ人工脳（大脳オルガノイド）を作り、患者さんごとの遺伝子変異の違いがどのように脳機能に影響を及ぼすかの研究を進めています。

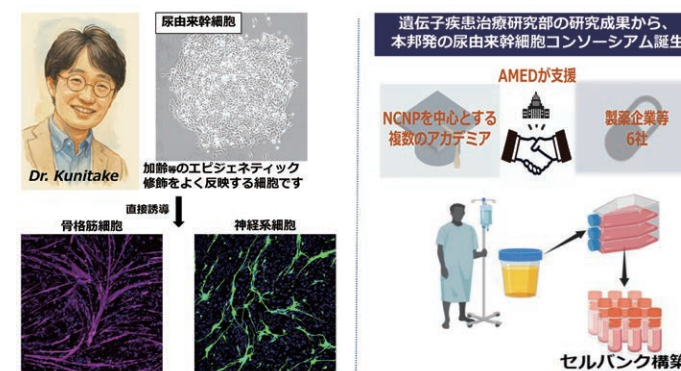


図1：尿由来幹細胞の直接誘導による骨格筋細胞と神経細胞への分化。  
加齢等のエピジェネティック修飾をよく反映する  
左上人物／この研究を担当する、邦武研究員（当部）

#尿由来幹細胞

#産学官連携

#幹細胞コンソーシアム

## 産学官連携で尿由来幹細胞コンソーシアム始動

私たちの「ヒト尿由来幹細胞モデル」プロジェクトは、2025年にAMED（日本医療研究開発機構）の革新的医療技術研究開発推進事業（産学官共同型）“AIMGAIN”に採択され、世界初の「尿由来幹細胞コンソーシアム」が発足しました。当研究部（NCNP）を中心に、九州大学、東北大学、国内企業6社が参画し、産学官が連携して難病の治療開発に取り組んでいます。

このプロジェクトでは、筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭型認知症などに共通する「TDP-43異常」を再現できる細胞モデルを、尿由来幹細胞から作り出します。患者さんの負担が少ないこの技術により、高品質な細胞バンクの整備が可能となります。さらに、尿由来幹細胞を神経系細胞へダイレクト・リプログラミングすることで、病気の進行過程をディッシュ内で再現します。得られた知見は、新しい薬の候補探索や早期診断法の開発、そして個別化医療の実現につながります。この取り組みは、日本発の革新的研究基盤として世界を先導するものであり、将来的にはアルツハイマー病やパーキンソン病など、幅広い神経疾患への応用が期待されています。

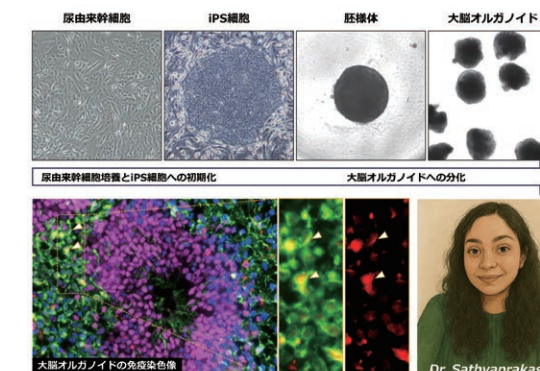


図2：ヒト尿由来幹細胞をもとに作製したiPS細胞から、大脳オルガノイドを作製し、患者ごとの脳の病態と治療を研究する  
右下人物／この研究を担当する、Sathyaprakash研究員（当部）

## リファレンス

1. Komaki H, Takeshita E, Kunitake K, Ishizuka T, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Sasaki M, Yonee C, Maruyama S, Hida E, Aoki Y. Phase 1/2 trial of brogirdisen: Dual-targeting antisense oligonucleotides for exon 44 skipping in Duchenne muscular dystrophy. Cell Rep Med. 2025 Jan 21;6(1):101901. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101901. Epub 2025 Jan 9. PMID: 39793573; PMCID: PMC11866436.
2. Kunitake K, Ishizuka T, Takeshita E, Komaki H, Aoki Y. Protocol for using MYOD1-transduced human urine-derived cells as a predictive platform for exon skipping therapy in Duchenne muscular dystrophy. STAR Protoc. 2025 Jun 20;6(2):103856. doi: 10.1016/j.xpro.2025.103856.



遺伝子疾患治療研究部 幹細胞研究グループのメンバー



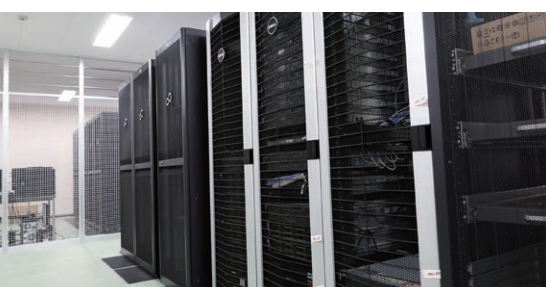


## 疾患ゲノム情報学

デジタル遺伝学による  
サルコイドーシス病因遺伝子の発見

メディカル・ゲノムセンター (MGC) / ゲノム診療開発部 飯田 有俊 室長

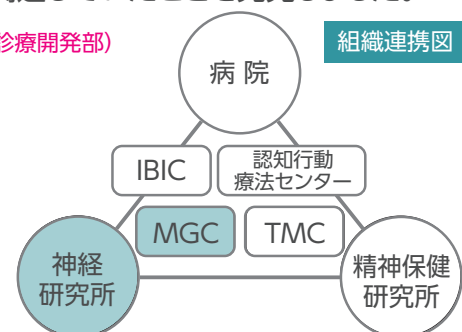
**臨床ゲノム解析室** では、ヒトの遺伝情報学と数理学を統合したデジタル遺伝学を用いて、新規疾患遺伝子の同定を目的としています。サルコイドーシス研究において、ヒトゲノムに潜在する太古の内在性レトロウイルスが現代の遺伝子の一部と融合して異常発現し、病態と関連していたことを発見しました。



データ解析の要、サーバールーム

## メディカル・ゲノムセンター (ゲノム診療開発部)

神経研究所 (疾病研究第一部)



## 筋サルコイドーシスにおける内在性レトロウイルス THE1B 融合遺伝子群の発見

ヒトゲノム配列の解読が終了して判明したことのひとつは、筋肉、皮膚、臓器などの主要な構成成分であるタンパク質（アミノ酸）情報をコードしているDNA配列の割合が全体の僅か1.5%だったことです。しかし、それとは対照的に太古の霊長類に感染して、そのままゲノムに組み込まれたと考えられるレトロウイルス由来の配列（内在性レトロウイルス）が約8%もありました。それらは、長い長い歴史（進化）の中で、ゲノム配列の中で複製し、移動し、繰り返し増幅し、様々な変異によって、ウイルス本来の機能を持たない化石DNAになったと考えられてきました……。しかし、実際は違いました。なんと、サルコイドーシスに特徴的な病変部位である肉芽腫の細胞で息を吹き返していたのです。

本研究では、筋サルコイドーシス（サルコイドミオパチー）患者さん由来の検体において、内在性レトロウイルス配列（THE1B）が、すぐ隣にある遺伝子配列（エクソン）に不正アクセスして融合転写産物を構成していることを見出しました。その融合転写産物は、症状の無い対照検体に比べ数十倍から百数十倍、高く発現していました。さらに詳細な解析により、肉芽腫性マクロファージという細胞で高く発現していることを見出しました。

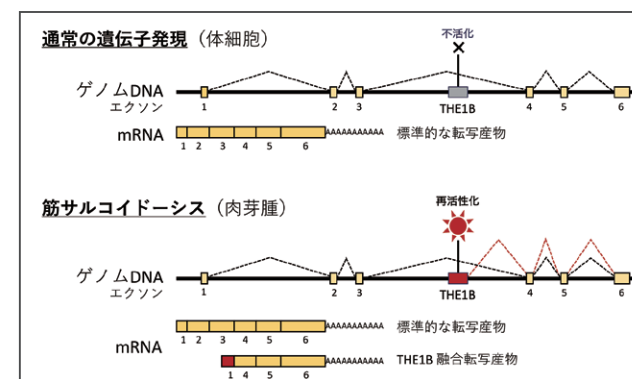


図1: THE1B 融合転写産物の模式図

レトロトランス・ゲノミクスと  
COFFEE法

当研究室の特徴は、ヒトの遺伝情報学と数理的解析を組み合わせたデジタル遺伝学です。特にレトロトランスポゾン解析を基盤とした疾患トランスクリプトームから全ゲノム解析へのレトロトランス・ゲノミクスを展開しています。

その中心となるCOFFEE法は、独自開発した解析ツールで、「疾患群において異常発現するレトロトランスポゾンと融合する転写産物を全ゲノム領域から一挙に発見できる解析プログラム」です。まず、ヒトゲノムに潜在する460万箇所の転移因子配列（レトロトランスポゾンとDNAトランスポゾン）について、疾患ゲノムで異常発現、異常構造を示す転写産物があるか否かを定量しながら、統計的手法を用いて対照群と比べ、ゲノム全体から病気と関連する遺伝子領域をみつけます。我々は、特にロングリードRNA-seqデータから得られた異常転写産物の完全長cDNA配列を標準配列として利用し、数百例の検体から得られたショートリードRNA-seqデータと組み合わせることで、疾患群で異常発現する転写産物を特定しています。

今後、サルコイドーシスのみならず、他の炎症性筋疾患まで研究の規模を拡大し、病態経路の解明、診断・治療法のシーズ開発を目指します。

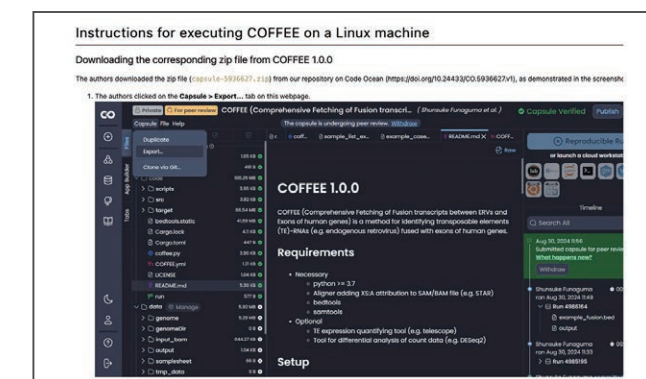
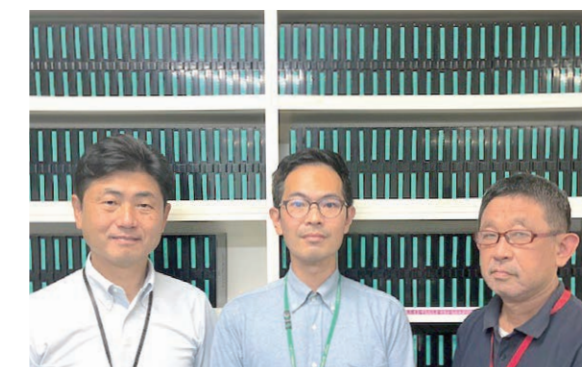


図2: COFFEE 法の使用説明書の冒頭部分

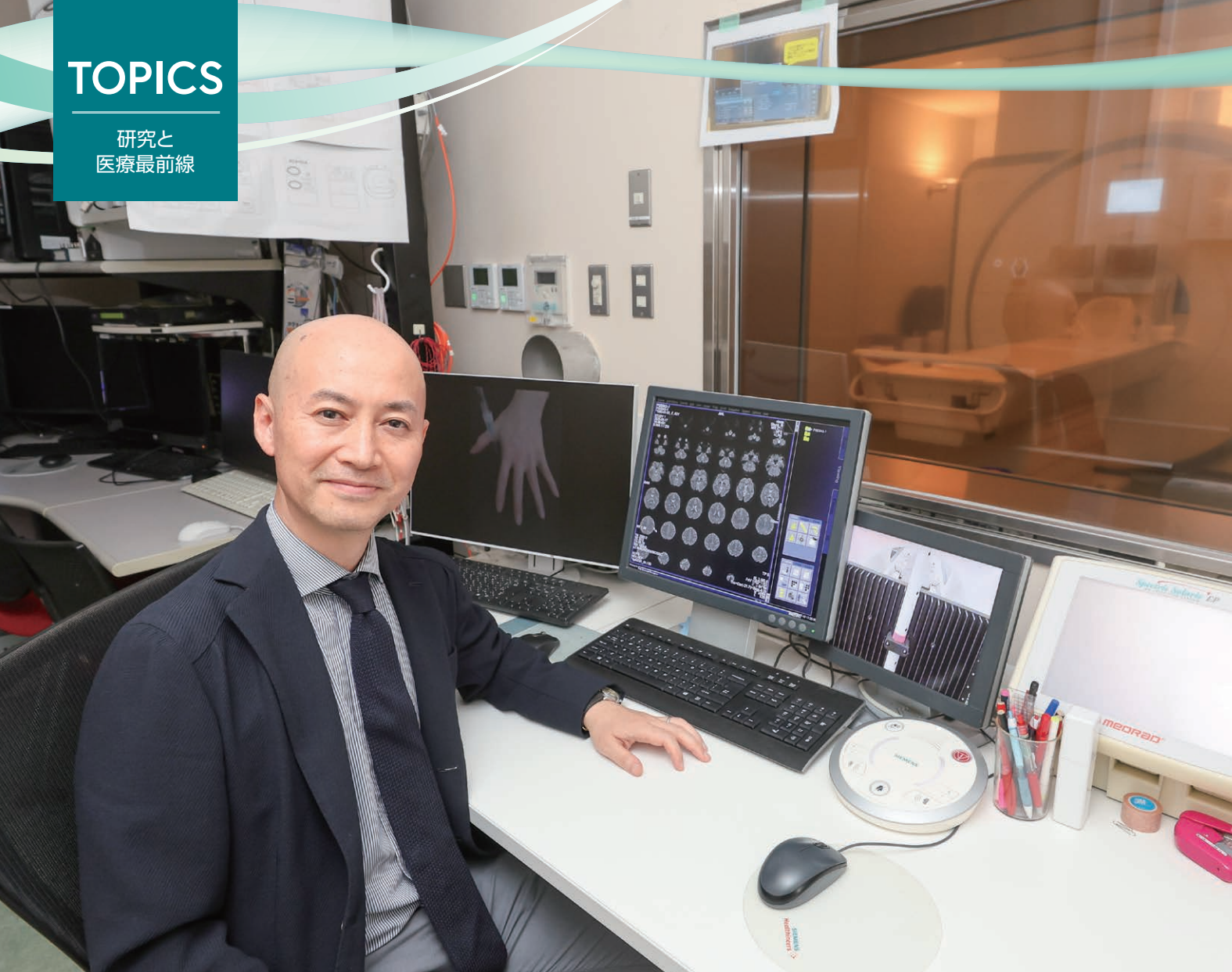
## リファレンス

- Funaguma S, Iida A, et al. Retrotrans-genomics identifies aberrant THE1B endogenous retrovirus fusion transcripts in the pathogenesis of sarcoidosis, *Nature Communications*, 2025, 6: 1318.
- プレスリリース 2025年2月7日「肉芽腫性疾患の異常遺伝子群を発見～ヒトゲノムに潜在する太古の内在性レトロウイルスが現代の遺伝子をハックするとき～」  
<https://www.ncnp.go.jp/topics/detail.php?uid=eW2w9wV18DDaAU2L>



写真左より、西野一三 部長、船隈俊介 研究員、飯田有俊 室長



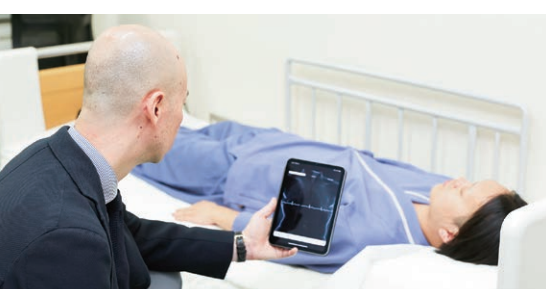


## 死別のニューロサイエンス

# 長引く悲嘆（グリーフ）の 生理学的な理解を目指して

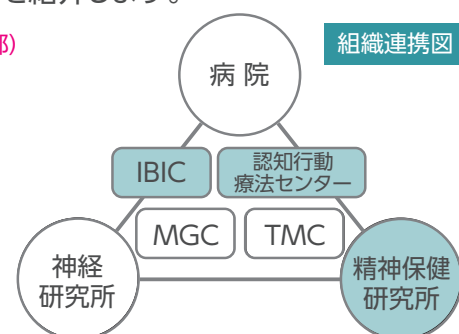
精神保健研究所／睡眠・覚醒障害研究部 吉池 卓也 室長

**睡眠・覚醒障害研究部** はヒトの睡眠制御機構、概日リズム制御機構、脳と心の機能への睡眠の役割を解明すべく活動を行っています。近親者との死別に際し、睡眠・覚醒を含むストレス制御系がいかに働き、個体の適応向上に寄与するか、生理学的に探索する取り組みを紹介します。



ウェアラブルデバイス型心電計を用いた心拍変動の評価

## 精神保健研究所（睡眠・覚醒障害研究部）

IBIC（先進脳画像研究部）  
CBT（研究開発部）

## 今なぜ死別を科学するのか

家族や友人など親しい人との死別は、心身に強いストレス反応を引き起こし、健康状態の悪化をもたらすことが知られています。死別後に強い悲嘆（グリーフ）が1年以上続き、日常生活を損なう状態は「遷延性悲嘆症」と呼ばれます。近年、遷延性悲嘆症は世界保健機関（WHO）や米国精神医学会による国際的な精神疾患分類に加えられました。しかし、その生理学的な病態は未解明であり、死別が心身に及ぼす影響の科学的解明を目指す研究が、国際的に注目されています。

当研究部では、死別を主観的な体験として理解することに加えて、中枢から末梢に至る神経系（脳、睡眠・覚醒、自律神経、免疫、内分泌など）の生理学的な変化を定量化する、ニューロサイエンスの手法を用いることで、悲嘆を長引かせ、悲嘆からの回復を妨げるメカニズムを探る研究に取り組んでいます。

その成果は、死別という強いストレスを与える出来事が心身に及ぼす影響についての、客観的な理解につながります。またそれだけでなく、死別による健康状態の悪化を未然に防ぐための適切な支援方策の開発にも寄与できると考えています。

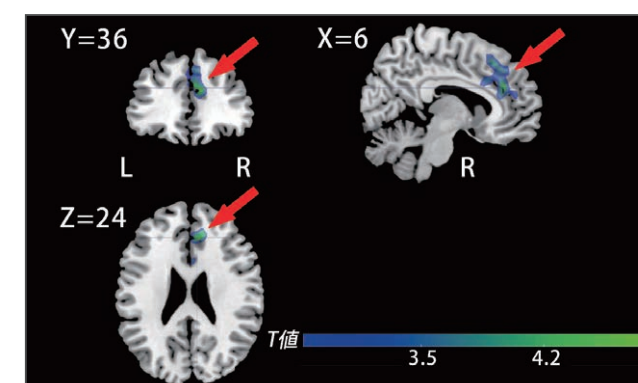


図1: 存命家族への共感に際し前帯状皮質（図内矢印で示した青い部分）の活動が低い人ほど悲嘆症状が強い

## 故人の死に向き合うことの神経科学的な意味

私たちは、脳の活動を可視化する機能的MRIと呼ばれる手法を用い、共感性と悲嘆の関連を見出しました。共感性は人が社会的な結びつきを保つうえで重要な役割を果たします。死別から1年以上たっても悲嘆が強い人ほど、故人への共感性は強い一方で、存命の家族や他人に対しては、共感性に関わる脳の活動が低下していました（図1）。悲嘆の症状は、故人を追い求める「接近」と、故人の死という痛ましい現実から目を背ける「回避」に大別されますが、存命の家族や他人への共感低下と関連したのは回避でした。

回避は喪の過程（死別を乗り越えるためのプロセス）を妨げ、悲嘆を長引かせることが推測されます。私たちは、心拍変動を指標として、回避との関係を調べました。心拍変動はストレスを感じると低下します。回避の傾向が強い人では弱い人に比べ、心拍変動が高く保たれていました（図2）。回避がストレスを緩和した結果と解釈できます。しかし、回避の傾向が強い人は半年後も悲嘆が強いままでした。

これらの結果は、遺族が必要な時間をかけて近親者の死に向き合えるよう支援することの重要性を示唆します。回避には生体を保護する働きがあることにも目を向けながら、遺族が安全に死別を乗り越えるための方策を確立するために、さらなる研究を進めていきます。

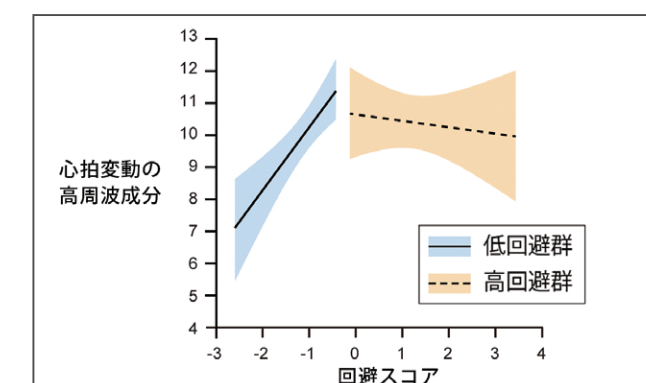
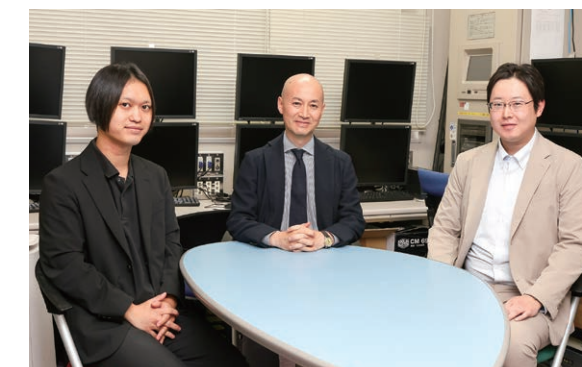


図2: 死に向き合う傾向が強い人ほど心拍変動が低くストレスを強く感じているが、後に悲嘆が軽減されやすい

## リファレンス

- プレスリリース2023年7月3日「死別後に長引く悲嘆が共感性を抑制：悲嘆の脳科学的メカニズムを解明」  
<https://www.ncnp.go.jp/topics/2023/20230703p.html>
- Yoshiike T, Yajima T, Utsumi T, Tripathi S, Kawamura A, Nagao K, Matsui K, Matsuda Y, Abe M, Ito M, Nakajima S, Kuriyama K: Autonomic evidence that avoidance matters in the mourning process: A prospective observational study in Japan. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2026;28(1):1-10. doi:10.1080/19585969.2025.2597058



研究部のメンバー





## 知的・発達障害

# スクリーンタイムやゲーム時間と 神経発達症の関連を解明する

精神保健研究所／知的・発達障害研究部 高橋 長秀 部長

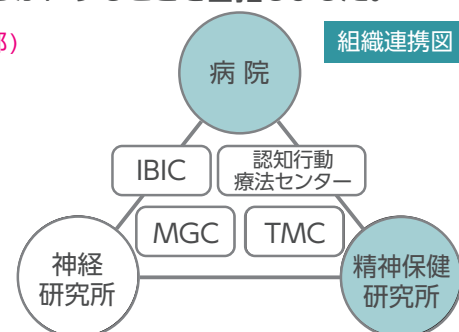
**知的・発達障害研究部** は、基礎から臨床まで多様な専門性を持つ専門家が、神経発達症（発達障害）の病因・病態解明、診断法、治療・支援法開発という共通の目標に向けて取り組んでいます。今回は注意欠如多動症（ADHD）とゲームの関連を、遺伝子解析を用いて明らかにすることを目指しました。



研究の様子

## 精神保健研究所（知的・発達障害研究部）

病院（脳神経小児科診療部）



## 子どものゲーム時間の変化を3タイプに分類

私たちは子どものゲーム時間の変化を分析するため、「浜松母と子の出生コホート研究」に参加している636人の子ども（男児308人、女児328人）を対象に、3～9歳までの期間、複数の時点で日常的なゲーム利用時間を測定しました。解析の結果、ゲーム利用時間の変化には3つのパターンがあり、1つ目のグループでは、観察期間を通じてゲーム利用時間がそれほど長くなく（77.6%）、2つ目のグループでは、ゲーム利用時間が中程度かつ徐々に増える傾向がみられ（21.1%）、3つ目のグループでは、ゲーム利用時間がより顕著に増加していました（1.3%）

これまでの多くの研究はある時点を切り取ったデザインに基づいており、子どものゲーム利用時間が成長とともにどのように変化するかを詳しく追跡した研究はありませんでした。本研究では、長期間にわたってデータを収集し、子どものゲーム利用時間の変化パターンを特定しました。そして、ほとんどの子どもはゲーム利用時間が際限なく増えていくことはなく中程度に留まっていることを明らかにしました。つまり、多くの子どもたちはそれなりにゲーム利用時間を自分たちで調整できていると考えられます。

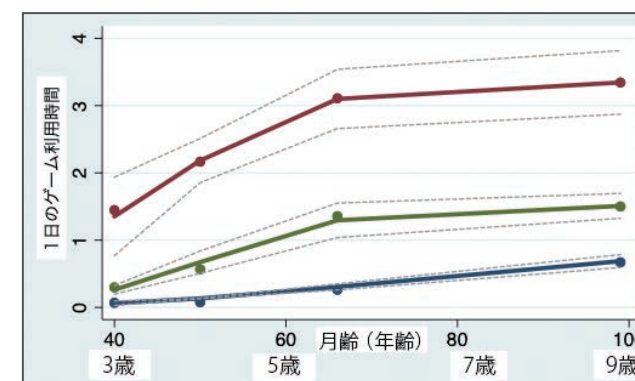


図1：3歳から9歳までの1日のゲーム利用時間の変化

#発達障害 #スクリーンタイム #遺伝的リスク

## ADHD 関連遺伝子とゲーム利用時間

私たちは、研究参加者全員からDNAを提供頂き、個々の方がADHDを発症する遺伝的なリスクをどれだけ有しているかを調べました。海外で行われたADHDの遺伝子解析結果を用いて、ポリジェニックリスクスコア（PRS）という疾患リスクを数値化する指標を算出しました。その結果、観察期間を通じてゲーム利用時間がより顕著に増加するグループに属する人はADHD-PRSが高く、ADHD発症に関与する遺伝的な変化を多く有していることがわかりました。

ADHDを有する子どもはさまざまな依存症を発症しやすいことが知られており、「ゲーム利用時間が長いことが原因でADHDを発症する」と主張する研究者もいます。遺伝子解析を用いた本研究では、ゲーム利用時間が長いことでADHDを発症するという考えは考えにくく、ADHDに関連した遺伝子の変化を持つことで、ゲーム利用時間が長くなることを示唆しています。ゲーム利用時間で遺伝子配列に変化が起こるということは考えにくいからです。

今後は、どのようなゲーム（内容やプレイスタイル）で利用時間が増加しやすいのか、詳細な検討を行いたいと考えています。

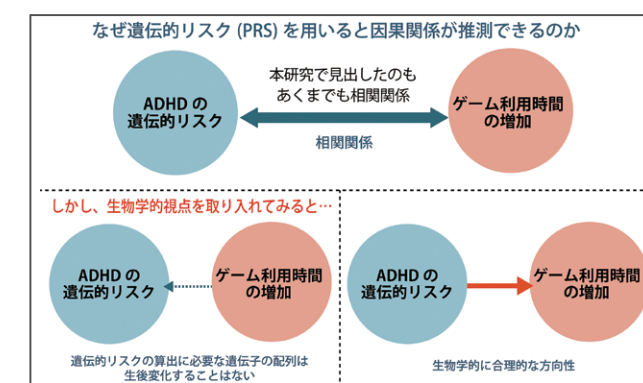


図2：遺伝的リスクを用いることで因果関係が推測できる

## リファレンス

1. Takahashi, N, Okumura, A, Nishimura, T, Harada, T, Iwabuchi, T, Rahman, M. S, & Tsuchiya, K. J. Association between genetic risk of attention deficit hyperactivity disorder and trajectories of daily gaming time in children. *European neuropsychopharmacology* (2025) February 91, 54–55. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.11.012>
2. プレスリリース 2024年12月24日「注意欠如・多動症（ADHD）の遺伝的リスクと子どものゲーム利用時間の増加に与える影響」  
<https://www.ncnp.go.jp/topics/detail.php?@uid=AHD8MXaHe7BUZvuW>



研究部のメンバー



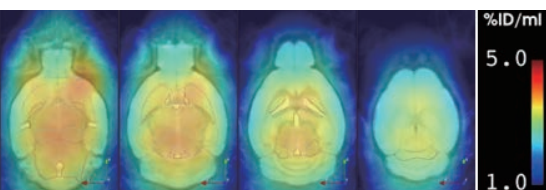


## 乱用薬物の評価研究

薬物政策の科学的根拠のために  
「危険ドラッグ」を解析する

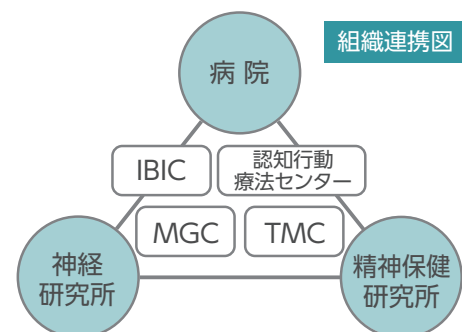
精神保健研究所／薬物依存研究部 富山 健一 室長

**薬物依存研究部**では、薬物の神経毒性・依存性に関する基礎研究、薬物の使用経験や依存に関する疫学研究、薬物依存症の治療法開発や病院との連携による臨床活動、医療や福祉職を対象に薬物依存に関する技術研修を行っています。



神経研究所（RI管理室）と共同で薬物のマウス脳内分布をPETで解析

## 精神保健研究所（薬物依存研究部）

病院（薬物依存症センター）  
神経研究所（IR管理室）

## 危険ドラッグとは何か

近年わが国では、危険ドラッグと呼ばれる化学物質（薬物）が法規制を逃れて販売され、使用者の健康や社会の安全に悪影響を及ぼすなど、社会問題となっています。危険ドラッグとは、特定の薬物を指すのではなく、大麻や覚せい剤などと似た作用を持つ薬物の総称です。図1は危険ドラッグとして使われる代表的な薬物を示したものです。

危険ドラッグは、すでに使用が禁止または制限されている薬物と似た作用を起こすと考えられる物質で、科学的な研究がほとんど行われていないものや、医薬品開発の過程で薬として採用されなかったものが未許可のまま出回っているのが現状です。このような物質は「合法」「違法なものは入っていない」などと危険な実態を隠して流通しています。

こうした例として2023年には、「大麻グミ」と称された危険ドラッグが全国で広まり、吐き気や嘔吐さらには意識不明の重体など健康被害が各地で報告されました。

危険ドラッグの問題点は、実際に使用するまでどのような症状が現れるか予測ができないことです。使い続ければ薬物依存に陥る可能性もあります。そこで私たちは、培養細胞や実験動物を用いて危険ドラッグに含まれる薬物の特徴を明らかにし、適切な法規制につなげるための科学データの蓄積と、関係機関への情報提供を行っています。

危険ドラッグ	類似の規制薬物の一部	主な作用 興奮 鎮静 幻覚	主な作用部位
合成カンナビノイド	大麻	○	カンナビノイド受容体
大麻成分類似物質※	大麻	○	カンナビノイド受容体
合成オピオイド	ヘロイン・モルヒネ・フェンタニルなど	○	オピオイド受容体
合成カチノン	カチノン・覚せい剤	○	モノアミントランスポーター
ピペラジン系化合物	覚せい剤	○	モノアミントランスポーター
フェネチルアミン系化合物	MDMA・覚せい剤	○	モノアミントランスポーター
トリプタミン系化合物	マジックマッシュルーム LSD	○	モノアミントランスポーター セロトニン受容体など
解離性麻酔薬	ケタミン フェンサイクリジン	○	グルタミン酸受容体など
睡眠薬・鎮静薬・麻酔薬	ベンゾジアゼピン バルビツールなど	○	ベンゾジアゼピン受容体

図1：危険ドラッグの種類

※ 大麻類似物質と合成カンナビノイドは同じ作用を持つと考えられていますが、その化学構造は全く異なります。

## 未知の薬物の特徴を明らかに

当研究部では、危険ドラッグ製品から検出された薬物の化学構造を調べ、規制薬物との類似性を実験により比較します。例えば、大麻成分のテトラヒドロカンナビノールは、脳内のカンナビノイド受容体に作用し精神活動の変化や薬物依存症を引き起こすと考えられています。このように薬物にはそれぞれ異なる作用点があります。それを、培養細胞に人為的に発現させ、危険ドラッグでの反応を調べ、規制薬物との類似性を推測します（図2）。さらに、動物を用いた条件付け場所嗜好性試験などで、薬物の報酬効果（薬物依存性のリスク）を調べたりもします。私たちの科学的検証により、日本の薬物政策として2019～2024年度の間に44種類の薬物が麻薬として指定されました。

また、薬物の有効性に着目した研究も進めています。例えば、医療で使われるモルヒネなどと類似作用を持つ合成オピオイドを評価している中で、逆にオピオイドの作用を打ち消す薬物を発見しました。これは将来オピオイド中毒症状の緩和する薬として役立つ可能性があります。

今後も、国内外で流通する未知の薬物の特性を解明し、薬物の適正使用、法規制、さらには新たな創薬につなげていくことを目指します。

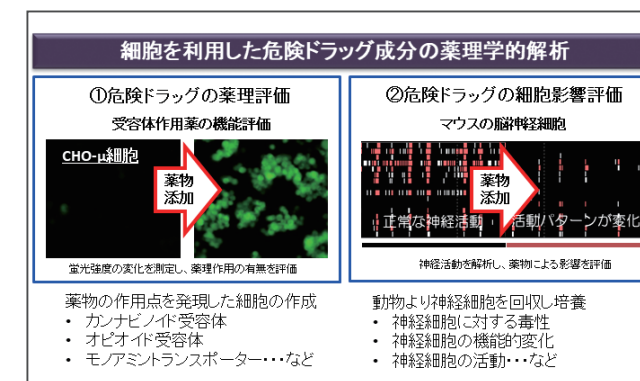


図2：①薬物に反応して緑色に光る細胞を作成した。

②薬物によって神経活動のパターンが変化するか電気生理学的な方法で解析した。細胞を利用することで効率的に薬物作用が評価可能

## リファレンス

1. Tomiyama KI, Funada M. The synthetic opioid isotonitazene induces locomotor activity and reward effects through modulation of the central dopaminergic system in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2025 Jul;500:117361. doi: 10.1016/j.taap.2025.117361. Epub 2025 May 3. PMID: 40324537.
2. 富山健一：大麻成分（THC）類似物質の規制の現状と今後の課題，*精神科治療学*，39，109-114，2024。



研究部のメンバー



## 進化する多発性硬化症治療

神経免疫疾患とは、免疫の異常により自分の神経を攻撃してしまう病気の総称で、代表的なものに多発性硬化症（MS）や視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）があります。若年から中年に発症して長期的に生活の質に影響します。

MSは中枢神経に炎症と脱髄（神経線維の保護膜の損失）を生じる自己免疫疾患です。近年は疾患修飾薬（DMT）の進歩により、再発を防ぎ進行を遅らせることが可能となり、治療戦略が大きく変化しました。

NCNPでは現在約500人のMS患者を診療しており、画像診断や免疫学的解析に基づく精密医療を実践しています。特に当院で創薬された免疫調整薬「OCH」は、人に初めて投与する治験（first-in-human）の第Ⅰ相試験を経て第Ⅱ相試験を完了し、医薬品実用化に向けた重要な中間段階まで到達しました。既存のDMTが特定の免疫細胞や分子を抑制するのにに対し、OCHは免疫全体のバランスを調整するNKT細胞（ナチュラルキラー-T細胞）を介して、炎症を抑制する方向に導くという新しい作用機序を持つ薬です。研究と臨床のクロストーク（双方向の連携）から生まれたこの薬は、新たな世代の治療薬として期待されています。

## NMOSD治療の最前線

NMOSDは、2004年にアクアポリン4（AQP4）抗体が発見され疾患概念が確立し、治療法も大きく進展しました。NCNPではIL-6という情報伝達分子が病態の鍵であることを明らかにし、IL-6受容体阻害薬「トシリズマブ」の医師主導治験を実施しました。この成果は「サトラリズマブ」の開発につながり、NCNPの研究が国際的な新薬誕生に直結しました。サトラリズマブに加え、補体C5阻害薬「エクリズマブ」や「ラブリズマブ」、B細胞除去薬「イネビリズマブ」や「リツキシマブ」が導入され、高い再発抑制効果を示しています。従来はグルココルチコイドや免疫抑制剤に依存した再発を完全に防げない治療が中心でしたが、標的分子を絞った抗体医薬の登場により、再発による視力障害や歩行障害といった不可逆の後遺症を予防できる時代へと大きく転換しました。NCNPでは約100人のNMOSD患者を対象に、病態解明と臨床実践を統合した精密医療を推進しています。

NCNPでは研究成果を新たな治療へと結実させ、精密医療の実践を進めてきました。今後も研究と診療のクロストークから紡がれる知見で病態解明を推進し、個別化治療、根治療法の実現を目指します。

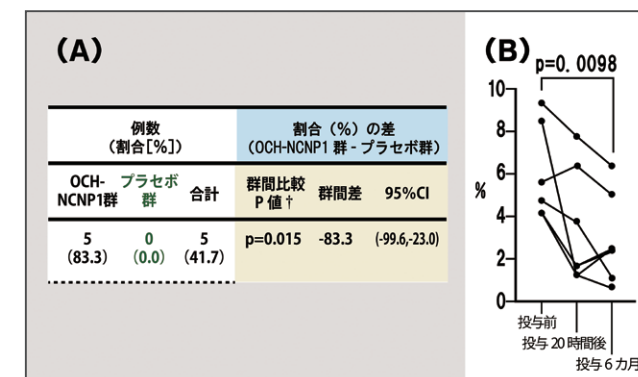


図1: 二次性進行型MS患者におけるOCH投与後のNEDA達成割合 (A) とGM-CSF産生ヘルパーT細胞の推移 (B)

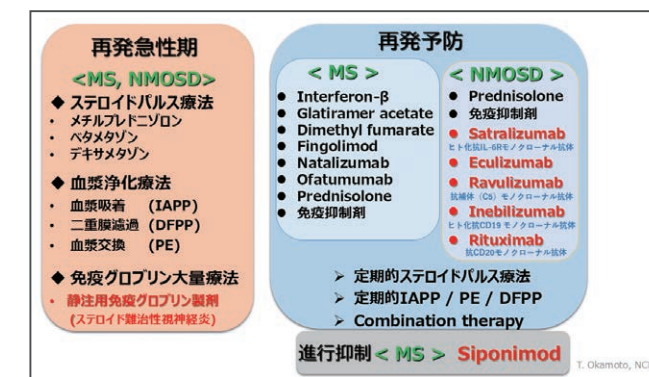


図2: MS、NMOSDの治療

## 神経免疫疾患の臨床

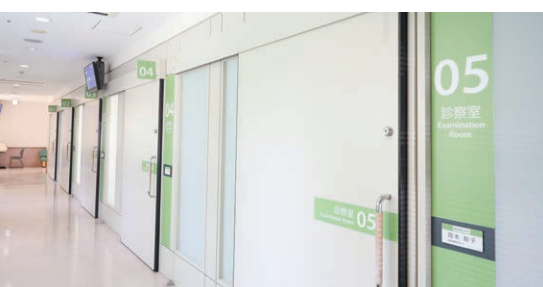
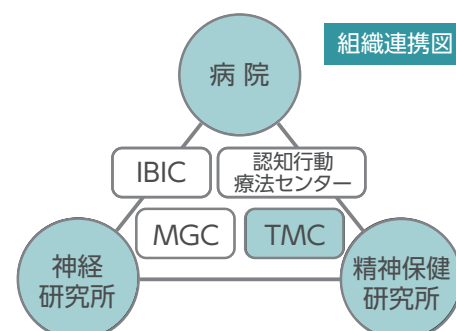
研究と臨床のクロストークが生んだ  
免疫疾患治療の進展と実践

病院／脳神経内科診療部（多発性硬化症センター） 岡本 智子 副部長

**脳神経内科診療部**は神経・筋疾患の診療と研究を担っています。多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）などの自己免疫を背景とする疾患に対して、創薬に向けての臨床研究に取り組み、先進的な免疫治療を実践しています。

## NCNP 病院（脳神経内科診療部）

神経研究所（免疫研究部）  
精神保健研究所（行動医学研究部）  
TMC



免疫疾患治療チームのメンバー

## リファレンス

- プレスリリース2023年6月2日「多発性硬化症に対する経口糖脂質OCHの第二相医師主導治験の成果発表～難治性の二次性進行型に対する画期的治療の可能性～」<https://www.ncnp.go.jp/topics/2023/20230602p.html>
- 『多発性硬化症・視神経脊髄炎診療のすべて』診断と治療社（2025/1/17発行）監修：山村隆 編集：岡本智子、佐藤和貴郎





## 神経病理学・ブレインバンク研究

脳科学研究を支え未来を拓く  
ブレインバンク

病院／臨床検査部 高尾 昌樹 部長

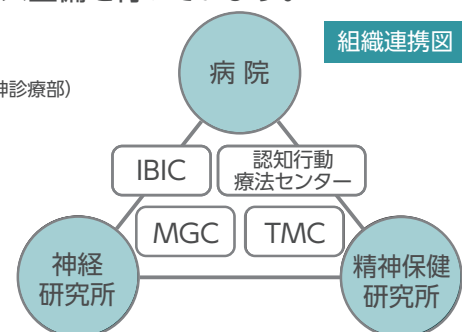
**臨床検査部ブレインバンク** は、ヒト死後脳を収集・保管し、研究者へ提供することで、精神・神経疾患の病態解明と治療法開発に貢献しています。生前登録制度を推進し、プリオン病をはじめ多様な脳疾患の解析と、国内外の研究機関と連携して研究を進め、データベース整備を行っています。



染色された脳の切片を標本にして管理する

## NCNP 病院 (臨床検査部ブレインバンク)

病院 (脳神経内科診療部、脳神経小児科診療部、精神診療部)  
神経研究所 (病態生化学研究部、神経薬理研究部)  
精神保健研究所 (精神疾患病態研究部)

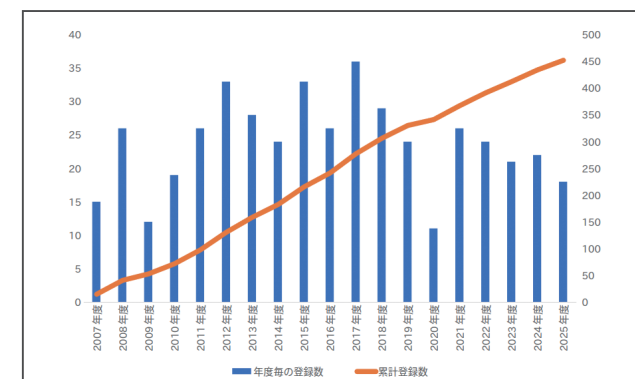


## ヒト脳研究で挑む精神疾患と神経疾患

21世紀は「脳の世紀」といわれ、脳科学研究は大きく進歩しています。しかし、統合失調症やうつ病などの精神疾患は未だ発症原因が不明で、その解明にはヒト脳を用いた研究が欠かせません。当バンクでは、亡くなられた後の病理解剖を行い、脳の病理診断と解析をします。遺伝子や生化学的解析を行う体制も整え、多角的な研究を展開しています。特に、感染性の問題から解剖可能な施設に限られるプリオン病の解剖を全国から受け入れ、世界的にも貴重なリソースとなっています。同時に、神経病理医を志す若手医師の育成にも力を入れており、総勢9名の医師が活動しています。病理専門の技師、解剖に関わるコーディネーターやスタッフとも連携し「皆で推進するブレインバンク」をモットーとしています。

当バンクでは研究協力の意思を生前に登録いただく「生前登録制度」の推進により、脳試料を将来にわたって安定的に受け入れていける仕組みを整えています。

多くの方に脳研究の意義を広く知っていただくために、毎年市民公開講座をYouTubeで配信し、社会とのつながりを大切にしています。日本全体の病理解剖数は減少傾向ですが、当センターでは近年、むしろ増加しており、精神疾患や小児疾患を含む幅広い領域の研究基盤を支えています。



生前登録者数の推移 2025年9月末現在 累計453名

## ブレインバンクの試料を世界へ

ブレインバンクは、神経疾患や精神疾患などのヒト死後脳を恒久的に保存し、研究者に提供する仕組みであり、ヒト脳研究の重要な基盤になります。NCNPは全国の医療機関と連携し、日本のブレインバンクネットワークの中心的役割を担っています。共同研究は海外の施設にも広がり、アメリカ、カナダ、イギリス、ドイツの機関と研究を継続しています。国内では大学、研究所、企業を含む多様な分野の研究者に脳試料を提供しています。

また、脳内の遺伝子やタンパク質の位置を可視化する「空間オミクス解析」の機器を導入し、NCNPに併設する研究所とも連携して細胞・分子レベルの研究を進めています。

さらに新たな取り組みとして、従来は顕微鏡でしか観察できなかった病理標本を画像データ化し、データベース化と研究使用を目指す取り組みも進めています。これにより、研究者が時間や場所を問わず解析できるようになります。

これらの活動によって、疾患克服に向けての研究を支え、患者さんやご家族の願いに少しでも応えられるよう取り組みを続けていきたいと思っています。



脳の標本を作る様子

## リファレンス

1. NCNPブレインバンクウェブサイト  
<https://brain-bank.ncnp.go.jp/>
2. 動画／2024年度市民公開講座「脳を考える新時代へ」  
<https://www.youtube.com/watch?v=ryzBzfcDaEo>



ブレインバンクメンバーによる研究風景



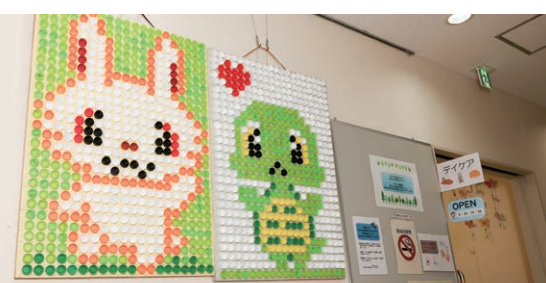


## 精神リハビリテーション

多職種でリカバリーに取り組む  
精神リハビリテーション

病院／精神リハビリテーション部 吉村 直記 部長 (写真右) デイケアスタッフと

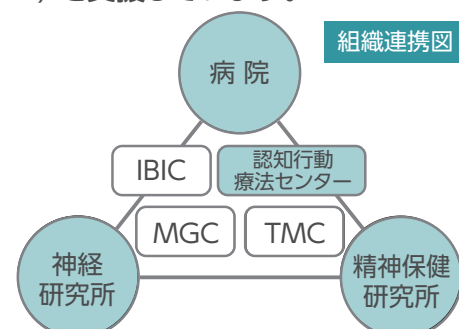
**精神リハビリテーション部** は、外来作業療法、入院作業療法、デイケアを運営し、医師、看護師、作業療法士、公認心理師、精神保健福祉士、ピアスタッフからなる多職種チームで、患者さんが病気や障害を抱えながらも自分らしい人生を送ることを目指す過程（リカバリー）を支援しています。



入口を飾る患者さんの共同制作

## 病院（精神リハビリテーション部）

病院（総合てんかんセンター、睡眠障害センター、認知症センター、医療連携福祉相談部）  
精神保健研究所（薬物依存研究部）  
CBT（認知行動療法診療部）



## 各領域の専門家と開発したプログラム

精神疾患からの回復には、心と体を段階的に整えていく「精神リハビリテーション」がとて重要です。作業療法は軽い運動や手作業、コミュニケーションなどの活動を通して認知機能や生活能力、社会適応力を高め、地域生活への移行を支える治療法です。当院では、精神科の各領域に関連する半日の外来作業療法プログラムを、「移行ショートケア」「専門ショートケア」に分けて提供しています。「移行」は、デイケアや地域への「移行」を指し、次のステップへ移ることを目指すプログラムで、「個別」「からだケア」「こころケア」の3種類があります。「個別」は創作や癒しなどの様々な活動で安心できる場を提供、「からだケア」は、簡単な運動やリラクゼーション、健康講座など、「こころケア」は、認知行動療法センターの監修のもと、認知行動療法やマインドフルネス、などで自分をいたわる方法を学びます。

また、薬物依存症、睡眠障害、てんかん、MCI（軽度認知機能障害）など各種疾患に特化した、「専門ショートプログラム」を、各専門疾病センターの監修、協力のもとで開発、提供しています。

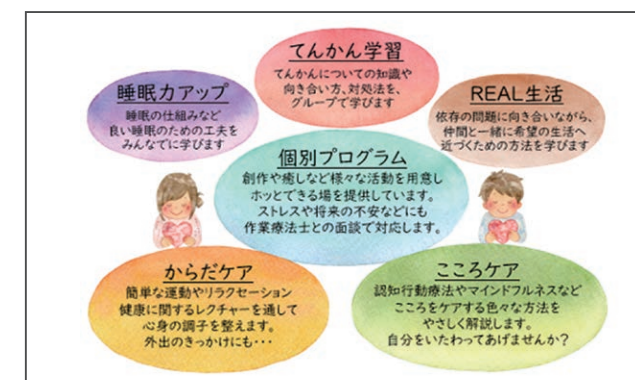


図1：当院の外来作業療法プログラムの例

## リカバリーの第一歩、通過型デイケア

「デイケア」は地域での生活や社会復帰を目指す「通所型リハビリテーション」です。当院のデイケアは、月～金曜日、午前・午後のプログラムを開催しています。対象は65歳までの精神科通院中の患者さん（認知症を除く）で、2～3年以内に次のステップ（就職、就労移行支援、就労継続支援、地域のデイケアや活動支援センターなど）への移行を目指す、通過型のデイケアです。同じ敷地にある研究所、専門疾病センターの専門性を生かした、様々なプログラムを提供できるのが特徴です。アングーマネージメント、ストレスケア、メタ認知などの心理教育的プログラム、元気回復行動プラン（WRAP）などのセルフヘルプツール、ヨガ、ピラティス、e-sports、手芸部&SOUZOU（創造）、園芸などのプログラムがあり、季節に合わせたイベントも行っています。また、特定のプログラムに参加しなくても、毎時間、患者さんが自由に過ごせるプログラムも設けており、体調に合わせた過ごし方ができます。

リカバリーの道のりは患者さんによってさまざまです。参加のハードルを低くし、多くの患者さんが柔軟に利用できるよう工夫を重ね、回復を支える場としていきます。



図2：デイケアプログラム「SOUZOU（創造）」での制作物

## リファレンス

1. NCNP 病院ウェブサイト 精神リハビリテーション部  
精神科デイケア [https://hsp.ncnp.go.jp/clinical/program\\_detail.php?@uid=L2FTlg4FRY2Vk699](https://hsp.ncnp.go.jp/clinical/program_detail.php?@uid=L2FTlg4FRY2Vk699)  
精神科作業療法 <https://hsp.ncnp.go.jp/clinical/department.php?@uid=ZqY4vJu9VWpiYx5d>
2. 取材協力：『Shrink～精神科医ヨワイ～16、17』  
「統合失調症編」／著：七海 仁、月子（集英社刊）



精神リハビリテーション部のメンバー