

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

こころの研究事業に係る企画及び評価に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告

主任研究者 高橋清久

平成15(2003)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- こころの研究事業に係る企画及び評価に関する研究・・・・・・・・・・1
高橋清久

II. 分担研究報告

1. 統合失調症研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・19
佐藤光源
2. 高齢者精神障害（痴呆等）研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・21
三好功峰
3. 人格障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・23
浅井昌弘
4. 気分障害の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・26
越野好文
5. 周産期障害の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・28
鴨下重彦
6. 神経発達障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・29
竹下研三
7. ストレス性障害の研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・31
山内俊雄
8. 児童・思春期精神障害の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・33
山崎晃資
9. 睡眠障害及び生体リズム障害・・・・・・・・・・35
高橋清久
10. 神経変性及び神経免疫疾患研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・37
金澤一郎
11. 脳血管性障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・40
柳原武彦
12. 頭部外傷による精神神経障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・42
平川公義
13. 高次脳機能障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・44
柳澤信夫
14. プリオン病を含めた神経系感染性障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・45
北本哲之
15. 糖鎖と筋ジストロフィー・・・・・・・・・・50
杉田秀夫
16. 神経系の発達研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・52
御子柴克彦
17. 神経系に発現する遺伝子研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・54
鍋島陽一

I. 統括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

総括研究報告

こころの研究事業に係る企画及び評価に関する研究

主任研究者

高橋清久

平成14年度から新たにこころの健康科学研究事業が開始された。本研究班はこころの健康科学に関する現状分析と今後の研究すべき方向性について検討を加え、本研究事業の成果を評価し、あるべき姿を示すことである。本研究班には精神疾患関連（痴呆及び発達障害も含む）の分担研究者9名と神経・筋疾患関連の分担研究者8名からなっている。本年度は前者の応募課題が82課題、後者が45課題であり、それぞれ9課題及び12課題をあらたに採択した。また、これまでの脳科学研究及び障害保健福祉総合研究の一部から本研究事業に継続が認められた32課題に対して中間、事後評価を行った。一方、各分担研究者はそれぞれ分担する領域について、研究の現状をレビューし、その分野で今後進めるべき研究の方向性について提案を行った。

佐藤光源	東北福祉大学教授 統合失調症	柳原武彦	大阪大学医学部名誉教授 脳血管性障害
三好功峰	（財）精神衛生研究所長 高齢者精神障害	平川公義	東京医科歯科大学教授 頭部外傷による精神神経障害
浅井昌弘	日本学館大学教授 人格障害	柳澤信夫	関東労災病院長 高次脳機能障害
越野好文	金沢大学医学部教授 気分障害	北本哲之	東北大学医学部教授 プリオンを含めた神経系感染性障害
鴨下重彦	賛育会病院長 周産期障害研究	杉田秀夫	国立精神・神経センター 名誉総長 糖鎖と筋ジストロフィー
竹下研三	第一福祉大学教授 発達障害	御子柴克彦	東京大学 医科学研究所教授 神経系の発達
山内俊雄	埼玉医科大学教授 ストレス性障害	鍋島陽一	京都大学教授 神経系に発現する遺伝子
山崎晃資	東海大学医学部教授 児童・思春期精神障害		
高橋清久	国立精神・神経センター総長 睡眠及び生体リズム障害		
金澤一郎	国立精神・神経センター 神経研究所長 神経変性及び神経系感染症		

A 研究目的

精神疾患及び神経・筋疾患の克服はその患者数の多さや発症が若年例も多いために患者及び家族の負担も大きいことなどから極めて重要な課題である。特に精神疾患に関連して多くの心の問題が社会的な関心をよんでいる。引きこもり、自殺、うつ、睡眠障害、ストレス性障害などに加え、虐待、いじめ、不登校など子供のこころの問題も大きな社会問題になっている。

脳科学、分子遺伝学的研究の進展に伴い、多くの神経・筋疾患の原因が解明されてきた。今後、遺伝子治療あるいは再生医療によりそれらの新たな治療法が開発されることと期待される。また、同様に精神機能の解明が進み、これまで解明が困難であった精神疾患についても、生物学的研究が進展している。また、精神疾患に関しては生物学的研究のみならず、最近では心理社会学的研究の重要性もうたわれており、生物・心理・社会学的な総合的研究を進めることにより、精神疾患やこころの問題に関して、原因の解明や対処法及び予防法の開発への道が開ける可能性が出てきている。

このような状況を背景にして、精神疾患及び神経・筋疾患の研究を推進すべく本研究事業が開始されたが、各領域の研究の進展の現状を分析し、今後の研究方向を示しながら、本研究事業で行われている研究の評価を行うことは、事業の発展とともに、精神・神経・筋疾患、発達障害といった脳機能に関係した疾患や障害の克服に多大な貢献をすることが期待される。

B 研究方法

(1) 研究評価について

公募課題の採択については、書類選考を通過した課題申請者に対して、本研究班の分担研究者がヒヤリングを行い、採択課題を決定した。また、一部の研究課題はこれまでの脳科学研究事業及び障害保健福祉総合研究事業から継続した者があり、これらの課題については中間及び事後評価を行った。

(2) こころの健康科学研究の現状分析について

各研究分担者がそれぞれの専門分野に関する国の内外の研究報告を調査し、現状をまとめ、班会議において発表した。それに対し、各分担研究者がコメントし、主任研究者が全体のまとめを行った。

(3) こころの健康科学研究の今後の課題について

各分担研究者がそれぞれの専門分野に関して、今後行うべき研究方向を試案として示し、班会議にて報告した。各分担研究者がそれぞれの立場から意見を述べ、最終的に主任研究者がまとめた。それらの中から特に緊急性あるいは実現性のある課題を選定し、今後試みられるべき研究課題として提言した。

C 研究結果

(1) 研究評価について

平成14年度には精神疾患分野で12課題、神経疾患分野で9課題の新規課題を採択した。公募課題の採択については、書類選考を通過した課題申請者に対して本評価班研究者がヒヤリングを行い、最終採択課題を決定した。また、平成12年度及び13年度に採用した32課題についてもヒヤリングを行ったが、いずれの課題も一定以上の評価が得られた。

(2) こころの健康科学研究の現状分析

1. 精神疾患に関する研究

○佐藤は統合失調症の研究の現状について概略以下の報告を行った。

「精神病状態の基底には現実検討力の低下があり、それはCarlssonの病態モデルに集約される。その検証が最前線の主要研究課題の一つとなっている。このモデルはドーパミン仮説に視床フィルター障害仮説を組み合わせたものである。感覚入力視床で選別されて大脳に伝達され、知覚される。統合失調症では前頭前野機能

が低下するか、あるいはドーパミン神経系機能が亢進して線条体複合の機能が低下し、それが視床のフィルター機能を減弱させる。その結果、過剰な感覚入力が不適切な大脳領域に伝達され、それが精神病エピソードを発現させるというものである。このモデルに関連する主な研究成果はつぎのとおりである。

1) 前頭前野の機能低下に関しては、外側前頭前野の活動低下、錐体細胞スパイン数の減少、GABA-T 活性の低下などが報告されている。前シナプス機能調節蛋白 mRNA の異常も示されており、前頭前野機能の低下、興奮性アミノ酸 (EAA) 神経系・GABA 神経系の機能低下や神経可塑性変化が明らかになっている。

2) ドーパミン放出調節障害については、Laruelle は統合失調症はドーパミン放出調節障害によるとしている。この放出はNMDA拮抗薬で倍増され、前頭前野のEAA神経系の発達障害による可能性を指摘している。

3) 初回の精神病エピソード患者でも視床の体積が小さいこと、前頭前野との神経回路の異常やGlu受容体mRNA発現の減少など視床の異常が報告されている。

また、病態マーカーを開発する臨床生理学的研究が進んでおり、眼球運動や事象関連電位の異常をフェノタイプとする遺伝子研究も行われている。fMRI では幻聴時の聴覚野・連合野の過活動、体性幻覚時の体性感覚野の過活動などが報告されている。

細胞遺伝学、連鎖研究と関連研究が多数行われている。細胞遺伝学では DISC1, DISC2 や UFDIL, GSCL, COMT, Tbx1 などが統合失調症の候補遺伝子として報告されているが、連鎖研究では原因遺伝子候補の存在染色体領域として 1q21-q22, 5q21-q31, 6p24-p22, 6q, 8p22-p21, 10p14-p11 など 11 の領域が報告されている。しかし、成績の不一致が問題である。関連研究では D3 受容体、5HT2A 受容体、HI 受容体の遺伝子多型が報告されている。ここでもサンプル群の精度が問題となっている。

発症脆弱性に関しては、Carlsson の病態モデルとともに Weinberger の神経発達仮説が注目されている。」

○越野は気分障害の研究の現状について概略以下の報告を行った。

「生理学的成因研究としては、単極性うつ病のMRI研究では前頭前皮質、基底核、小脳の萎縮が報告されている。PET研究も脳回路異常を支持する。症状依存性に上前頭前野の血流・活性低下を示す報告が多いが、活性亢進の報告もある。双極性障害では、白質の高信号、皮質間および皮質下との結合不全がみられ、腹側前頭野、基底核、視床あるいは左扁桃核での活性亢進が報告されている。

家系研究、双生児研究、ハイリスク児を基に遺伝子検索が行われてきたが原因遺伝子の特定には至っていない。転写因子と関連したシナプス可塑性の関与が示唆されたが、セロトニンをはじめとする神経伝達物質の遺伝子多形の研究も成果は乏しい。

HPA系の気分障害への関与が、DSTやコルチゾール反応を用いて、受容体発現遺伝子の多型や受容体活性機能の面から研究されており、診断・生物学的マーカーとしての活用も模索されている。白質を中心としたMRI上の無症候性の血管病変から血管性うつ病の概念が提唱された。

うつ病は頻度が多く、再発の多い慢性的の疾患であること、治療の要否と関連した臨床的意義、社会的損失の立場からみた機能障害、患者の生活の質についての研究が始まっている。うつ病のプライマリーケアに対する精神医学教育、スティグマの解消など、うつ病の認識に関する研究が行われている。」

○三好は高齢者精神障害（痴呆等）の研究の現状について概略以下の報告を行った。

「生活環境の変化や、加齢にともなう身体因性の要因が病態に及ぼす影響に関する研究が進められている。脳器質性要因については、脳血

管障害やパーキンソン病におけるうつ、幻覚・妄想、それに身体疾患におけるせん妄についての研究などが行われている。

血管性痴呆の原因となる血管性脳病変の予防についての研究が進められている。またアルツハイマー病の症状の出現における血管障害の合併の重要性について関心が集まっている。血管性痴呆における認知機能障害の改善はアルツハイマー病において用いられるコリンエステラーゼ阻害薬によっても得られることが明らかになった。

アルツハイマー病にみられる神経原線維変化は、タウの過剰のリン酸化に関わるが、その成因に関わるリン酸化酵素、タウの立体構造、遺伝子組み換えによるタウ蓄積動物、17染色体異常による前頭側頭型痴呆 (FTDP-17)でのタウなど多くの研究がなされている。アミロイド沈着・老人斑形成に関しては、アミロイド前駆体たんぱくからのβセクレターゼ、γセクレターゼによる切断がβアミロイドの沈着を引き起こすことが明らかにされているが、βセクレターゼとしてはBACE1が、γセクレターゼとしてはプレセニリンがそれに相当することが明らかにされた。遺伝子組み換えによるアミロイド蓄積動物において蓄積を減らす研究が行われている。

治療には、コリンエステラーゼ阻害薬がすでに4品開発されている。また、NMDA受容体阻害薬が重度アルツハイマー病における機能障害改善薬としてEUで承認された。さらに欧米では、神経成長因子、抗酸化薬、セクレターゼ阻害薬などによる臨床試験が進められており、また、βアミロイド42による免疫でアミロイド沈着を防ぐ試みもなされた。アルツハイマー病の臨床研究の関心は心理・行動障害(BPSD)にも向かっている。また、「軽度認知機能障害MCI」が注目を集めているが、この状態は均一ではなく、少なくともアルツハイマー病の最初期が含まれていることが明らかにされている。早期診断のための臨床的特徴や画像診断についての研究も

進められており、最初期の変化は、後帯状回において見られることが明らかにされた。

その他レビー小体病の脳内でみられるαシヌクレインは、アルツハイマー病でも高頻度で認められることが明らかになっている。」

○山内はストレス性障害の研究の現状を明らかにするために、ストレス性障害に該当する「パニック障害」「強迫性障害」「ストレス反応」「外傷後ストレス障害」について、過去5年間の日本、ならびに外国の文献を検索し、比較検討を行った結果を報告した。

「発表文献総数数は大きな違いはなかった(日本:665編、外国:616編)。診断別の論文数では日本に「ストレス反応」「強迫性障害」に関する論文が多いのに比し、外国では「パニック障害」と「PTSD」に関する論文が多かった。

「パニック障害」では日本の論文は症例報告や症候、症状に関する報告が大半を占めている(全体の51.0%)のに比し、外国論文は発症の背景にある病態やパニック障害の発現する機序に関する研究が27.6%と多かった。

「強迫性障害」の症候学的・臨床的研究をみると、日本の研究の多くが症例報告であるのに比し、外国の研究では症状の年齢による違いや経時的変化、他の疾患との合併などに関する研究が比較的多くみられた。治療に関しては日本では森田療法や認知行動療法に関係した報告がより多く認められた。また、外国の論文には脳の磁気刺激など新しい療法の試みも見受けられた。病態、症状発現の機序に関しては外国論文に比較的多かった。

「ストレス反応」論文数は日本語の論文が外国語論文を上回るが、職場環境や職業上のバーンアウトの問題、介護者のストレス、患者のストレス(癌告知、ICU-CCU、など)に関する報告が多くを占めていた。一方、外国論文では戦争、暴力、外傷などに拘わるストレス問題が主体をなしていた。

「PTSD」に関しては、日本の論文では、阪神

一淡路大震災、噴火、サリンなどの自然災害に伴う PTSD が主体を占めているのに比し、外国の論文では交通外傷、避難民、収容所生活、戦争、犯罪被害など広範な領域にわたっており、研究内容も、発現頻度、症状発現に関連する因子（年齢、性差、家庭環境）、発現機序、病態に関する研究などの報告がみられた。」

○浅井は人格障害研究の現状と研究課題について、歴史的観点を加えて考察し、概略以下の報告を行った。

「人格障害は 20 世紀前半では種々の用語や分類およびその意義については、研究者の考え方に相違があり、文化や社会環境でも異なり、歴史的な時代による変遷もある。Kraepelin や K.Schneider は臨床的特徴から人格の偏り（異常）を 10 種類位の類型（カテゴリー）に分類した。Jung (1921) は人間のタイプを内向性と外向性の観点から検討し、Kretschmer(1921) は性格（気質）と体格（体型）の関係に着目して「循環気質とふとり型、分裂気質とやせ型、粘着気質と闘士型」の関連を提唱した。

20 世紀中葉には、人格特性に関する種々の測定方法が開発され、その数量的結果が因子分析や多変量解析によって検討された。Hathaway and McKinley がミネソタ多面人格目録(MMPI)を作成し、Eysenk (1961) は「Maudsley Personality Inventory (MPI)」を作成した。

1980 年に米国精神医学会による改革的な「診断と統計マニュアル、第 3 版 (DSM-III)」が刊行されて、世界の精神医学に大きなインパクトを与えた。DSM-III の特徴の一つは多軸診断 (I~V 軸) である。人格障害については、DSM-III では 11 種類の各障害項目の列記であったが、DSM-III-R (1987) では具体的に 3 群（クラスター）に分けて、A 群（奇妙で風変わり：妄想性、分裂病質性、分裂病型）、B 群（演技的、情緒的、不安定：反社会性、境界性、演技性、自己愛性）、C 群（不安や恐怖を感じ易い：回避性、依存性、強迫性、受動攻撃性）とされた。

DSM-III のもう一つの特徴には、第 I 軸の精神障害でも、第 II 軸の人格障害でも、複数の「重複診断 (comorbidity)」を認めたことである。

DSM-III (1980) 以後に改訂された DSM-III-R (1987) でも、DSM-IV (1994) と DSM-IV-TR (text revision) (2000) でも、基本的には、多軸診断であり、重複診断をするようにということであって、人格障害の内容についても大きな変更はされていない。

一方で、WHO は 1992 年に国際疾病分類の第 10 改訂版「ICD-10」を出版した。第 V 章 (F) 「精神および行動の障害」の部分については、DSM-IV (1994) とほとんどは同じようになっており、重複診断や原因疾患と症状発現障害とを併記するようになっている。DSM-IV との相違点は、DSM-IV では「反社会性人格障害」となっているものが ICD-10 では「非社会性人格障害」となっており、DSM-IV の「境界性人格障害」は ICD-10 では「情緒不安定性人格障害」の下位分類の「衝動型」と「境界型」として位置づけられていることなどが挙げられる。

DSM-III が出された頃から 1980 年代以降に、「カテゴリー（類型）方式」の分類についての限界や問題点が挙げられている。それは (1) 「正常範囲内の類型」と「その偏りが著しいもの」と「障害」との区別が付けにくいことや、(2) 人格障害の中での複数の類型の間での区別が簡単ではなく、(3) 人格障害の診断基準の中には、緩い多様な診断方式がとられているものがあるが、これは信頼性や妥当性を緩めるおそれがある。

それを解決するためには、1980 年代から最近まで盛んに研究されている「デメンジョン方式」を取り入れることが提唱されている。デメンジョン方式は、「いくつかのデメンジョン（次元、特徴の軸）」を設定して、定量的に正常から偏りのあるものから、病名があるような障害のレベルまでを、連続的に計測出来るとされており、Eysenk (1985)、Millon (1981, 1985)。

Kiesler (1982), Widiger (1987), Cloninger (1986,),
ほかのものがある。この中には、生物学的研究
との接点を求めて、遺伝子などの分子生物学的
検討や、ドーパミンやセロトニンやノルエピネ
フリンなどの脳内作用機序との関連を考察しな
がらディメンジョンを設定するような研究もな
されている。

臨床的問題、

人格障害との関連がある臨床的諸問題を列挙
すると、境界性人格障害、摂食障害と人格障害、
多重人格に関する問題、外傷後ストレス障害
(PTSD) と人格障害、頭部外傷や中枢神経疾患
による脳損傷のための人格変化、薬物依存と人
格障害、触法行為と人格障害の問題、老年期の
精神障害と人格変化の問題など多くの精神障害
で人格障害が関連してくるので、DSM-III以
降に第II軸を作って人格障害を重視しているこ
とは有意義であろう。しかし、第I軸と第II軸
との関連も、また新たな問題点となりうるであ
ろう。

非常に重要なのは、人格障害の、治療的研究
である。精神療法は境界例への精神分析や家族
療法、行動療法などを含めて考える必要があり、
向精神薬療法の適切な応用も含めて、種々の治
療方法が総合的に研究されることが大切であ
る。」

○山崎は児童・思春期精神障害の現状（トピ
ックスを含め）について以下の報告を行った。

「少子化が進む中で、子どものこころの問題
が急増し、多様化し、しかも低年齢化する傾向
にある。児童青年精神医学はますますその重要
性を増しているが、医学系大学に「児童青年精
神医学」講座や「児童青年精神科」が認められ
ていないわが国は児童青年精神科医療の後進国
である。

最近のトピックスとして、注意欠陥/多動性障
害(AD/HD)の薬物療法、児童虐待への治療的
介入、自閉症の遺伝子解析研究、精神障害児の
fMRI研究、学校精神保健の展開などが取り上げ

られた。

また、児童青年精神科医療の確立のために、
厚生労働省が平成12年11月に発表した、『健や
か親子21』の「主要課題」としてとりあげた「思
春期のこころの問題」なかでの提言を引用し、
これが長年の念願を公にしたものであるとした。
その内容は、児童精神科医療提供体制を整備す
るためには、診療報酬面での改善、医学系大学
における講座の開設、医療法上の標榜の課題、
思春期のこころの問題に対応できる医師や児童
精神科医およびその他の医療スタッフの育成、
児童精神科医の児童相談所や情緒障害児短期治
療施設への配置、学校教育における活用等の検
討が必要とするものである。」

○高橋は睡眠障害及び生体リズム研究の現状に
ついて概略以下の報告を行った。

「睡眠機構の研究として、睡眠機構に深く関
わる物質としてプロスタグランジン D2
(PGD₂)とオレキシンが注目されている。プ
ロスタグランジン D2 (PGD₂)の脳室内投与
による自然睡眠と同質の睡眠誘発、ラット脳脊
髄液内濃度の断眠による増加、PGD₂の生合成
阻害剤による睡眠の阻害などが指摘されている。
オレキシン神経系・オレキシン受容体の機能不
全がナルコレプシー発症に関与することが犬お
よびマウスのモデル動物により証明され、多く
のナルコレプシー患者では脳脊髄液オレキシン
濃度が健常人と比較して大幅に低下し、ナルコ
レプシー患者の剖検標本では、オレキシン陽性
神経が顕著に減少していることが示されている。

時計遺伝子の同定とその睡眠・覚醒リズム障
害との関連の研究が進展している。また、概日
リズムの形成が視交叉上核内の時計遺伝子相互
の作用によるオートフィードバック機構による
ことが明らかにされていることが示されている。
最近あらたに Dec1, Dec2 という時計遺伝子フ
ァミリーが同定された。現在、これらの時計遺
伝子の相互作用と末梢の時計遺伝子の役割の解
析が進められている。

睡眠相前進症候群の家系に時計遺伝子 *Per 2* の点変異があることが同定された。一方、睡眠相後退症候群で *Per 3* の多型に疾患群で有意に多いハロタイプが同定されている。

小児・思春期の子供の睡眠時間が年とともに短縮され、同時に就床時刻が遅くなっている。これらの子供に寝起きの悪さ、朝食の欠食、朝の排便の欠如、日中の眠気、集中力の低下、いらいら感の増大、等の問題が多いことが指摘されている。

乳がんの発症率が交代勤務を経験したもののほうが、そうでない者に比較して高いことが示唆されている。このような健康被害とともに、眠気による事故が交代勤務と関連している。交通事故、海難事故等が夜間の眠気によって高い確率で起きていることが指摘されている。」

2. 神経・筋疾患に関する研究

○金澤は神経変性及び神経免疫疾患研究の現状について概略以下の報告を行った。

「神経変性疾患の研究では「神経変性疾患原因遺伝子の同定と機能解析」および「神経変性疾患における画像解析」という2つの大きな流れが中心的ストラテジーとなっている。一方、神経変性疾患では「神経細胞死」に新しい注目が集まっている。遺伝子解析では遺伝性家系の遺伝子同定を目指す研究が大きく進展している。現在ヒトゲノムの解読がほぼ完了する中で一部の疾患 (AD, PD, ALS など) についてはゲノムワイドのマイクロサテライトあるいは SNPs による解析を中心とした関連遺伝子のサーヴェイが進んでいる。

機能解析・画像解析では脳磁図、PET や SPECT、fMRI など脳の機能を解析する技術の進展は著しい。これらの方法を用いて神経変性疾患脳における責任病巣をダイナミックに同定することが可能になっている。機能画像研究の流れは、成人脳の可塑性の基礎研究と関連して脳損傷後のリハビリテーションや脳定位固定手術後の脳の機能マップの変動などにも応

用されつつある。

深部脳刺激あるいは脳磁気刺激などによる機能回復治療法の開発も今後進めるべき重要な研究である。

神経細胞死のメカニズムの解明については、ユビキチン化を介してアソームでの蛋白分解過程の障害、蛋白のフォールディング障害を介しての小胞体ストレス、ポリグルタミン含有蛋白の核内移行による転写障害など様々な機構が考えられており、着実な成果が挙げられている。

不随意運動の発現メカニズムは完全な解決を見たものはいまだないに等しい。

神経免疫性疾患については、MG や LES の病態は神経筋終板部に対する抗体が出現することによりことがわかり胸腺摘出が治療法として確立しているし、MS についてはインターフェロンβが再発予防効果が認められて市販されている。さらに、最近開発された OCH と呼ばれる糖脂質が NKT 細胞を刺激してインターロイキン4を産生することによって新しいMSの治療法になりうる可能性が指摘されており期待できる。」

○柳原は脳血管性障害研究の現状に関して概略以下の報告を行った。

「くも膜下出血に関しては未破裂頭蓋内動脈瘤への対応が議論的となっていること、虚血性脳血管障害の基礎的研究としては神経細胞死のメカニズムの解明が研究の焦点となっていること、超急性期・急性期脳血管障害に「大して種々の薬物治療の臨床治験も進行していること、脳血管障害慢性期の治療としてはリハビリテーションが主流であり、最近トレッドミルやロボットの導入が試みられていること、再生医療の研究の大勢はまだ動物実験レベルにあること、などが示された。

アルツハイマー病においても血管障害の要素が注目されており、その予防と治療法の確立が急がれており、Acetylcholinesterase 抑制剤である Donepezil, Galantamine, Rivastigmine のいずれにおいてもアルツハイマー病以外に血管性痴

呆に対する効果が報告されていることも紹介された。」

○平川は頭部外傷研究の現状について概略以下の報告を行った。

「負傷者数は増加の一途をたどっているが死者数は減少しており、頭部外傷死の減少を反映していること、日本神経外傷学会において重症頭部外傷の実態および治療成績について検討が行われていること、低体温治療や薬理学的治療法の開発も将来への明快な方向性を出すには至っていないこと。米国において外傷性脳損傷治療に関する過去の治験の分析や反省、将来への展望が議論されたことなどが報告された。

障害程度の判定に関して、X線CTによる基本的な画像診断法はすでに確立しており、早期診断と治療成績向上に役立っていること、脳損傷の初期治療が終わった後に、重度障害者がどのような経過をたどるかについて、初療医の関心は薄いこと、小児の場合には、多数の新鮮重症例を同一施設で経験することは困難で、外傷後の回復過程ないしは後遺障害を長年追跡調査できるシステム作りが必要となることなども触れられた。」

○柳沢は高次脳機能障害研究の現状について概略以下の報告を行った。

「サルの脳内ニューロン活動の記録、MRI、fMRI、PET、MEG、光 Topography、などを用いた正常人、局所脳障害患者における言語、認知記憶、運動に関する脳局所の賦活状況の把握などにより、脳の機能局在に関する知見が重ねられつつある。本年度、「日本失語症学会」は「日本高次脳機能障害学会」と改名することが決定されたが、これは、高次脳機能障害研究・治療法の開発が失語症を中心になされていた従来の様相が変化し、多方面に拡大していることを象徴的に示している。

○北本はプリオン病研究のトピクスについて

概略以下の報告を行った。

「英国 vCJD キャリヤーの実態として、虫垂切除術を受けた10歳から50歳までの患者の虫垂を利用評価可能な8,318個の虫垂のサンプル中、異常プリオン蛋白の集積を認めたのは1例であったという。この結果、10歳から50歳までの英国人100万人あたり120例のvCJD キャリヤーの存在が見積もられることが明らかになった。英国滞在・旅行歴のないイタリアの25歳の女性がvCJDの臨床像を示し、vCJDに特徴的な異常プリオン蛋白を扁桃から検出したという報告がされたが、これは英国のBSEで汚染された食品が、ヨーロッパ各国に広がっていたと考えるほうが理解し易いという。22歳のフロリダ在住の女性でvCJDが確認された。患者は1979年に英国に生まれ、フロリダに移住したのは1992年であり、英国滞在中の感染と考えられた。輸血を受けたヒツジのBSE発病が再確認され、輸血によるBSE感染がほぼ確定された。プリオン病の感染経路として、CD11c(+)樹状細胞が候補に挙げられ、また直接坐骨神経にプリオンを接種することによってプリオン病がFDCに関係なく発病することがとらえられた。感染経路を解明することは、治療方法を考える上で重要な項目である。プリオン病の治療としてプリオン蛋白に対する抗体(免疫)を用いた方法と、プリオン病になりにくい正常多型のプリオン蛋白をトランスジェニック法でマウスに導入するとプリオン病の発病を抑えるという報告がなされた。」

○杉田は糖鎖と筋ジストロフィー研究の現状について以下の報告を行った。

「過去1年半ぐらいの間に既知、または未知のglycosyltransferaseが4つの常染色体劣性先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子であることが明らかになった。これら4つの疾患において異常glycosylationのtargetとなっているのは α -dystroglycanである。骨格筋ではこのcomplexは筋線維actinとassociateしたcytoskeletonと

extracellular matrix を dystrophin、laminin α 2 chain を介して結合しているが、DGC は種々のジストロフィーにおいて切断されている。

fukutin が α -dystroglycan の糖鎖修飾に重要な役割を果たしていることが明らかとなったが、muscle-eye-brain (MEB) 病も CMD の一つであり lissencephaly 及び眼球異常を主症状としている。fukutin の homologue である FKRP の遺伝子異常が MDIC1 や LGMDII 1 の原因であることが明らかになった。aberrant α -dystroglycan glycosylation がこれらの疾患に共通していることは同時に laminin (α 2 chain が著しく低下していることでも明らかである。同様の basal lamina の欠損が Walker-Warburg syndrome (WWS) でも認められる。WWS は筋ジストロフィーと中枢神経、及び眼球の形成異常を伴っており、POMT-1 という O-mannosyl glycan の生合成を initiate する酵素の欠損に由来すると考えられている。さらに、 α -dystroglycan の糖鎖異常は laminin α 2 のみでなく、agrin や neurexin の結合も低下させる。つまり MEB、FCMD、WWS における neuronal migration defect も脳の α -dystroglycan が laminin や neurexin と結合できない結果と考えられる。

骨格筋、脳における α -dystroglycan の glycosylation の異常が脳には migration の異常を、骨格筋には筋ジストロフィーを生じると考えることができる。以上のことを考えると早急に“糖鎖と筋ジストロフィー”を新しい研究の柱とすることが必要と考える。」

3. 神経発達障害に関する研究

○鴨下は周産期障害研究の現状について概略以下の報告を行った。

「低出生体重児の生命予後は著しく改善してきたが、超低出生体重児や重症新生児の医療的ケアにより、神経学的後遺症の頻度は依然として高い。

生存する 70%の超出生体重児のうち、知的障害例および境界例が各 15%、視力障害、聴覚障

害が各 2%とされている。これらのうちには広汎性発達障害を呈する症例が多く、学童期に到って知的障害よりも学習障害 (LD) と診断される症例の増加があり、特に行動上の問題が目目されている。

major handicap の危険因子の第一は早産であり、在胎期間を出来るだけ長く保つべきことは常識となっているが、さらに仮死、前期破水、感染なども危険因子として重要である。破水後の時間の経過により胎児の高サイトカイン血症と循環障害が神経学的予後不良に結びつく因子として報告されている。

また広汎性脳障害と AD/HD、自閉症の間には症状のオーバーラップはよく知られており、鑑別診断上も問題になるが、病態生理の面でも共通するであろうと予測されている。」

○竹下は神経発達障害研究 (こころの発達に関する研究) の現状について以下の報告を行った。

「胎児期の脳発達に影響を及ぼす環境との相互関係についてはアルコール、麻薬、たばこ、ウイルス感染など胎児への影響がより生物学的な方向からの研究されている。乳幼児期に刷り込まれる情動行動の脳科学研究では、乳幼児期に大脳辺縁系に刷り込まれる内容が本能行動と重なり合うことはこれまでに多くの研究成果がある。」

4. 基礎的研究

○御子柴は神経系の発達研究の現状について概略以下の報告を行った。

「ゼブラフィッシュを用いて、個々の神経細胞を同定し操作を加えたり、系統的突然変異探索を行ったり、遺伝子導入技術を用いてトランスジェニック・フィッシュを作製したりすることが可能となってきている。発生段階の神経系において、軸索先端部 (成長円錐) はその周囲環境に存在する様々なガイダンス分子を認識しつつ標的に向かって移動し、神経軸索回路網を形成する。成長円錐には細胞接着分子をはじめとする多くの膜蛋白が発現し、これらは軸索ガ

イダンス分子の受容体として成長円錐移動を制御し、神経軸索路の発生過程に重要な役割を担っている。細胞間接着あるいは細胞-細胞外基質間の接着により活性化された細胞接着分子は、細胞内シグナル伝達あるいは細胞骨格との相互作用を介して成長円錐の運動を制御する。さらに、成長円錐における細胞接着分子そのものの細胞内輸送も、成長円錐の接着性および運動性を決定する重要な因子であると考えられている。最近の研究結果からは、細胞内骨格タンパク質の重要性が指摘されている。微小管の状態変化にはATP依存性、長距離協同性、異方性、秒オーダーの履歴等、興味深い特徴がある。これらの特徴は、微小管を情報の媒体として考えた時に期待される特性と、非常によく一致している。」

○鍋島は神経系で発現する遺伝子群の発現部位についての解析と疾患モデルの作成、解析を行いその成果を報告した。

「Dblファミリーに属する *guanine nucleotide exchange factors* (Dbl-GEF) は Rho タイプの低分子量G蛋白質であり、それらは *Rac1*、*Cdc42*、*RhoA* よりなっている。最近の知見により Dbl タイプの GEF の幾つかが 神経系の形成に重要な役割を担っていることが明らかになりつつあり、データベースを調べ、20個の Dbl-GEF ファミリー分子を拾い上げた。E13、E17日胚の脳、および生後7日、親の脳より mRNAs を調整し、脳の形成に伴う発現パターンを解析した。また、*In situ hybridization* による解析を行い、発現部位、発現細胞を検討した。その結果、それぞれの GEF は固有の発現パターンを示し、増殖中の神経幹細胞で主に発現するもの、移動中の神経細胞で発現するもの、大脳皮質で神経突起を伸ばしている細胞で発現しているものなど、多彩な発現パターンが観察され、それぞれの GEF が固有の機能を担っていることが推定された。一方、個々の細胞では複数の Dbl タイプの GEF が発現しており、機能の代償、重複も推定された。今回の解析により脳で発現する低分子量 GEF の全

体像が明らかとなった。

Kashima らが報告した、*presenilin binding protein* (PBP) に着目し、これが、プレセニリンと結合する上、大脳皮質および海馬で高発現することが、アルツハイマーの病変部位に合致することから、この遺伝子をノックアウトしてその表現型を解析し、機能を解明することとし、以下の実験を行った。

まず、Kimura らと共同して PBP のゲノムのクローニングをおこなった。この結果得られたクローンは、5' 端メチオニンから約500base 下流の部分より 3' 側のエクソンの配列のみであり、それより 5' 側を含むゲノムはクローニングできなかった。また、セララのデータベースを検索した結果、この遺伝子は、クローニングによって得られた部分から 3' 側に 200Kbase 以上におよび、50 個ものエクソンに分断されてコードされており、5' 側の配列はセララにおいても構造解析が困難であり、決定されていないことが判明した。

そこで、クローニングによって得られた最も 5' 側のエクソン、97base を含む約1Kb の配列を欠失させ、ネオマイシン耐性の配列をくみこんだ約9Kb のターゲッティングベクターを構築した。それを、マウスの胚性幹細胞 (TT2) にトランスフェクションし、相同組み換え細胞をクローニングして、マウス8細胞期胚 (ICR) にインジェクションしてキメラマウスを作出した。その後のかけ合わせにより *germline transmission* を確認したので、現在、ヘテロマウスどおしをかけあわせ、ホモマウスの作製にあたっている。今のところ、ホモマウスも生まれてきていて、*embryonic lethal* ではないと思われる。今後はホモマウスを使って、組織形態の異常の有無、および行動異常の有無等、表現型の解析を行い、PBP の機能について検討する。」

(1) こころの健康科学研究の今後の課題について

1. 精神疾患に関する研究

○佐藤は統合失調症に関して今後の課題につい

て以下の報告を行った。

「Carlsson の病態仮説のいっそうの検証が求められる。すなわち、1) 前頭前野の機能低下、2) ドーパミン放出調節障害、3) 視床の異常についてのさらなる研究が必要である。

病態マーカーの開発研究が進んでおり、今後もしっそう進展を図るべきである。画像研究も病態解明に期待される。統合失調症に特異的な病態マーカーを特定し遺伝学的な研究と組み合わせることによって、病因解明だけでなく新たな診断・治療法の開発に応用できるものと期待される。

遺伝の研究では、もっとも期待されるのは連鎖研究ではゲノムスキャン関連研究であり、関連研究では疾患特異性の高い病態モデルに SAGE 法を適用して対象遺伝子を特定し、その遺伝子多型の頻度差をみることであろう。

Weinberger の神経発達仮説が注目されており、早期発達段階で脳損傷 (first hit) を生じ、それが持続して青年期にストレスとの相互作用で発症する (second hit) という two hit model を検証する必要がある。」

○越野は気分障害に関する今後の課題について以下の報告を行った。

「神経回路の異常によって気分障害が生じるとする仮説を証明するために、形態および機能画像と電気生理学的研究の統合的研究が重要である。薬物選択と予後を予見する生物学的指標の研究も急務である。新たに開発された抗うつ薬の占有率の計測を薬剤の用量設定など臨床応用研究も課題である。

脆弱性と発症に関与する遺伝子、神経伝達物質、脳形態や機能および代謝、後天的環境因、ストレス因子、老化との関連についての研究が求められる。病相期に神経伝達物質と後シナプス受容体感受性、HPA 系の反応性が変化している。これら相互の関連を解明する必要がある。診断、生物学的マーカー、薬剤の開発、治療効果の判定につながるであろう。

日本ではうつ病の頻度、うつ病のもたらす障害に関する資料がない。これらの基礎データがうつ病克服のためには必須である。日本での受診状況、薬物療法・精神療法の活用状況、長期治療など治療の現状についての研究が、適切なうつ病治療と再発防止のために必要である。精神科受診を妨げているスティグマの解消、正しい知識の普及を目指した研究や活動が望まれる。」

○三好は高齢者精神障害 (痴呆等) に関する今後の課題について以下の報告を行った。

「高齢者精神障害 (痴呆等) に関する将来の研究計画において以下のことが重要である。1) 老年期に特有の環境因子と身体要因の精神障害の発現への関わりについて系統的できめ細かな検討がなされ、老年期の心の健康を保つ方が確立されることが望まれる、2) 痴呆性疾患においてアルツハイマー病、血管性痴呆の発症機序の検討を通して、薬物治療と予防法の確立は緊急の課題である、3) 痴呆の心理・行動障害に対する薬物療法の早急な確立が望まれる、4) 痴呆性疾患である前頭側頭型痴呆 (ピック病を含む)、進行性核上まひ、その他の神経変性疾患の原因と治療の研究は手がつけられていない状況であり、今後の積極的な研究が必要である。」

○山内はストレス性障害に関する今後の課題について以下の報告を行った。

「日本の研究は症例報告や症候学的な研究が多く、疾患の実態を把握し、症状のあり方を明らかにするうえでは重要だが、その背景にある病態や症状発現の機序を明らかにすることが、治療や予防にとって不可欠である。神経症圏の患者について、今後はより実証的で、病態や機序にかかわる研究が求められる。」

○高橋は睡眠障害及び生体リズムに関する今後の課題について以下の報告を行った。

「遺伝子操作などにより、神経伝達に関与す

る物質の作用機構を明らかにする研究が重要である。睡眠・覚醒リズム障害の行動療法や心理教育も含めた包括的な治療法の確立が望まれる。脳を育むという課題が脳科学研究でとりあげられている。小児・思春期の睡眠の重要性が示唆されており、睡眠が脳の発達にいかに関連するかを明らかにすることは、今後の重要課題である。

交替勤務者の健康を守る上からも、快適な勤務を行う上からも、その勤務への適性の判定や勤務プログラムの作成が重要である。また、交替勤務中の事故の実態とその経済的損失などを明らかにし、予防法を開発することも急務である。」

2. 神経・筋疾患に関する研究

○金澤は神経変性及び神経免疫疾患研究の今後の課題について以下の報告を行った。

「臨床的には「不随意運動」の病態解明と治療法の開発研究が臨床家にとっては重要な課題である。また、早急に霊長類での遺伝子改変疾患モデルを作成することに着手することが必要である。特異抗体による病態抑制や遺伝子発現抑制、あるいは最近の再生医学などの成果を応用した細胞移植や遺伝子治療など治療法の開発を進める必要がある。単一神経細胞の発現遺伝子解析法とディフアレンシアル・ディスプレイ法を組み合わせる個々の神経変性疾患の責任分子を同定する野心的な研究方向も出てきており期待できる。遺伝子解析により at risk carrier であることが分かっている人達の機能画像による追跡研究の結果も少しずつ出始めており、今後の成果の集積が期待される。深部脳刺激あるいは脳磁気刺激などによる機能回復治療法の開発も今後進めるべき重要な研究である。神経細胞死に関する研究も推進すべき重要課題である。不随意運動の発現メカニズム解明のために、四肢の構造がヒトに近似している霊長類での遺伝子改変モデルを作成する必要がある。

神経免疫疾患に関して、今後ヒト型の HLA を有する上記の各種神経免疫疾患モデル動物作成などを通じて、さらに有効な治療法を求めることが必要である。」

○柳原は脳血管性障害研究の今後の課題に関して以下の報告を行った。

「tPA と相乗効果を有する薬物、血流再開後の脳組織の障害を防止する薬物などの開発が必要である。日本においては、ウロキナーゼの動脈内投与や再灌流を目的とした血管内手術が試みられているが、これらの治療法を確立させるには国際的に受け入れられるプロトコールによる臨床試験が必要である。慢性期の治療としては、再生医療として ES 細胞と神経前駆細胞による神経細胞再生への研究が更に推進される。再発予防の面からは、より有効で安全な再発予防薬の開発が望まれる。日本においても、脳卒中の超急性期治療、リハビリテーション、外来医療を包括的に提供出来る体制を確立することが急務である。」

○平川は頭部外傷研究の今後の課題について以下の報告を行った。

「本邦における脳（脊髄）外傷の現状に関する医学的見地からみた統計の確立、重度脳損傷後遺障害者の実態の把握と医療環境、将来的には、重度脳障害を後遺した小児の障害評価と発達ならびに社会適応、重症脳（脊髄）外傷、とくにび慢性軸索損傷の画像診断法を用いた障害評価などの課題があることが指摘された。また、難治性てんかんにおける外傷の関与、脳損傷に対する従来の治療に対する評価、とくに幹細胞を用いた神経再生と機能の回復などの課題も挙げられた。」

○柳沢は高次脳機能障害研究の今後の課題について以下の報告を行った。

- 1) 脳外傷、脳血管障害の局在と評価法の確立、
- 2) 感覚刺激の脳内過程の解明、
- 3) 認知 - 運動

連関の脳内過程の解明、4)記憶、認知、行動決定にかかわる脳モデルの開発である。これらの中で特に高次視覚刺激(顔、風景、字、物体)の脳内過程についての知見が病変例の検討および賦活化研究の両面から平行して解明されつつある。また失行に加えて、前頭葉病変による行為・行動障害の内容が明らかにされつつあり、認知・運動連関の脳内過程の解明が進みつつある。さらに、パーキンソン病などの大脳基底核に病変の主座があり、従来運動症状のみが強調されていた疾患にも各種の認知機能障害や感情障害が指摘されつつある。このことは、従来高次脳機能の理解の中心にあった海馬・大脳連合野系の機能による「読み書きそろばん」を代表とする知性面の能力以外に、扁桃核・大脳基底核系が関係する感性面の能力がヒトの高次機能との関連で重視されることを示している。“こころ”には知性的な側面と感性的側面との両者が含まれるという観点から“こころ”の問題にも高次脳機能障害研究が貢献することが期待される。」

○北本はプリオン病研究の今後の課題について以下の報告を行った。

「疫学研究として虫垂を用いる方法が考えられる。さらなるBSEとvCJDのサーベイランスが必要である。英国感染例(もっと広くヨーロッパ感染例)が出現する可能性がありフォローが重要である。プリオン病の感染ルートの研究が行われているが、プリオンの神経系への経路を解明することは、治療方法開発上でも重要な事柄である。治療法の開発研究として、正常多型のプリオン蛋白分子の導入方法の開発が重要な研究テーマとなる。また、プリオン病の治療法の研究として、1.プリオン蛋白に対する抗体(免疫)を用いた治療、2.プリオン病になりにくい正常多型のプリオン蛋白をトランスジェニック法で導入することなどがとプリオン病の発病を抑えるという報告である。

○杉田は糖鎖と筋ジストロフィー研究について

現状と課題について報告した。

「過去1年半ぐらいの間に既知、または未知のglycosyltransferaseが4つの常染色体劣性先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子であることが明らかになった。これら4つの疾患において異常glycosylationのtargetとなっているのは α -dystroglycanである。骨格筋ではこのcomplexは筋線維のactinとassociateしたcytoskeletonとextracellular matrixをdystrophin、laminin α 2 chainを介して結合しているが、DGCは種々のジストロフィーにおいて切断されている。最近までの研究によると α -dystroglycanに結合するglycanはmannoseを介したo-linkedであるといわれている。脊椎動物ではo-mannosylationは少ない。

α -dystroglycanとそのligandの一つであるlaminin α 2 chainの結合は糖を介して行われる。fukutinが α -dystroglycanの糖鎖修飾に重要な役割を果たしていることが明らかとなったが、muscle-eye-brain (MEB) 病もCMDの一つでありlissencephaly及び眼球異常を主症状としている。fukutinのhomologueであるFKRPの遺伝子異常がMDC1CやLGMDII1の原因であることが明らかになった。aberrant α -dystroglycan glycosylationがこれらの疾患に共通していることは同時にlaminin (α 2 chain)が著しく低下していることでも明らかである。同様のbasal laminaの欠損がWalker-Warburg syndrome (WWS)でも認められる。WWSは筋ジストロフィーと中枢神経、及び眼球の形成異常を伴っており、POMT-1というO-mannosyl glycanの生合成をintiateする酵素の欠損に由来すると考えられている。さらに、 α -dystroglycanの糖鎖異常はlaminin α 2のみでなく、agrinやneurexinの結合も低下させる。つまりMEB、FCMD、WWSにおけるneuronal migration defectも脳の α -dystroglycanがlamininやneurexinと結合できない結果と考えられる。

骨格筋、脳における α -dystroglycanのglycosylationの異常が脳にはmigrationの異常

を、骨格筋には筋ジストロフィーを生じると考えることができる。以上のことを考えると早急に“糖鎖と筋ジストロフィー”を新しい研究の柱とすることが必要と考える。」

3. 神経発達障害に関する研究

○鴨下は周産期障害研究の課題について以下の報告を行った。

「超低出生体重児や重症新生児の予後改善が今後の重大な研究課題となってきた。750g以下の児の生存率の向上が課題となる。

神経後遺症リスク因子の新しい指標をみいだすとともに、児の高サイトカイン血症や脳内血流の変化を鋭敏に捉える方法の確立が今後の課題である。

自閉症関連遺伝子（座位は1p、4p、6qなど）との関連において、今後内因性の周産期ハイリスク因子の検索も新たな研究課題と考えられる。

言語発達のメカニズムを解明し、その基盤となる知的能力、社会的相互交渉、言語中枢を司る高次機能、聴力、発声器官の機能などの発達について、単に周産期障害だけでなく、遺伝性疾患も含め、広汎かつ詳細に検討を進めることが要請される。

周産期医療を支える人材確保やハイリスク出生を回避するシステム作りが医療政策的に行われなければならない。」

○竹下は神経発達障害研究（こころの発達に関する研究）の課題について以下の報告を行った。

「胎児期の脳発達に影響を及ぼす環境との相互関係を広汎な立場から行う研究では、妊婦へのストレスなど精神的な影響や逆に精神的に安定した母体の胎児の脳に与える影響などを客観的に明らかにする研究が重要になってこよう。乳幼児期に刷り込まれる情動行動の脳科学的研究では、性格や気質とよばれる方向からの検討には乏しい。自閉症の「こころの理論」を脳科学からどう説明するかの研究も期待される。幼児期コミュニケーション能の発達に関

する研究

わずかに、3年という短期間において獲得する幼児のコミュニケーション能ほどのようなプロセスを経て、脳の中で整理、記憶、想起されているのかを明らかにすることは、今日の子どもたちにもっとも欠けているとされるコミュニケーション能の解決に不可欠の研究であると考えられる。親の心理的安定と脳の発達に関する研究では「こころの安全地帯」とよばれる子どもの不安からの逃げ場ほどのようなプロセスを経て脳の中に形成されていくのかを明らかにすることはしつけが獲得されていくプロセスとともに重要な研究テーマである。親の子への無関心は、周囲への正しい興味やコミュニケーション能を育たせない。そして、これらは子どもの想像力や内言の発達をいびつにする。これらのプロセスを脳科学から明らかにすることは子育ての基本を明らかにさせる上で重要な研究と考えられる。」

4. 基礎的研究

○御子柴は神経系の発達研究の今後の課題について以下の報告を行った。

「ポスト・シーケンス時代において、脳発達期にどのような種類の遺伝子が特異的に発現するのか、これらすべての機能は何か、をゲノムワイドに解明できる時といえる。マウス脳形成に特異的な遺伝子発現を時空間的に体系化してこれらすべての情報を「脳形成トランスクリプトームデータベース」として統合する計画は重要である。これらの研究で同定される新規の脳形成遺伝子を分子、細胞レベルで明らかにして、脳形成の理解を深めることが出来る。

現在ゼブラフィッシュを用いて、個々の神経細胞を同定し操作を加えたり、系統的突然変異探索を行ったり、遺伝子導入技術を用いてトランスジェニック・フィッシュを作製したりすることが可能となってきた。このような技術を駆使することにより、脊椎動物の脳の発生を制御する仕組みを解明することが可能となってきた。成長円錐における細胞接着分子・細胞

骨格・シグナル分子の部位特異的機能を明らかにし、軸索成長の分子機構の解明は重要である。今後微小管をはじめとして、細胞内骨格タンパク質の解析が「細胞の形づくりおよびその機能」の面から重要となっている。近年の新しい遺伝子導入技術、画像処理技術を駆使することで、単一細胞内イメージング技術は飛躍的に進歩してきている。細胞内情報伝達機構を、より局所的に、より個体に近い生理的状況で解析することができる。こうした細胞内機能イメージング技術に、生物の形態をリアルタイムにイメージングする光干渉技術を融合するなどの技術開発も重要となる。」

D. 考察

(1) 精神疾患に関する研究

精神疾患の研究には生物学的研究と心理社会的な研究との二つの方向性がある。ともに重要なものであるが、本研究班では主として生物学的研究の現状分析が行われた。これは分担研究者が生物学的研究をより専門にしているためである。

統合失調症に関する研究では、Carlsson の病態モデルが主として紹介されたが、そのモデルに関連する主な研究成果として、前頭前野の機能低下、ドーパミン放出調節障害説及び視床の異常があげられた。また、病態マーカーに関する研究の進展が顕著であることが紹介された。遺伝子解析の成果もあげられているが、生理学的研究に比較して混沌とした状況にあるように思われる。また、発症脆弱性の研究の重要性が強調されている。

気分障害に関する研究では生理学的成因研究、薬理生化学的病態研究、うつ病の認識に関する研究と三つの大きな流れについて分析が行われた。特にうつ病の認識に関する研究では、欧米では治療の要否と関連した臨床的意義、社会的損失の立場からみた機能障害、患者の生活の質についての研究が始まっていること。また、うつ病への気づきを高め早期治療につなげるため、

プライマリ医に対する精神医学教育、うつ病というスティグマの解消を目指す動きが活発化しているが報告されたが、これに比べ我が国の立ち遅れた状況が指摘された。

高齢者精神障害（痴呆等）研究では血管性痴呆とアルツハイマー病の二つが主なものとして取り上げられた。ここでも成因研究では日本は決して遅れてはいないが、治療に関しては、薬剤の認可状況や開発状況が欧米に比べて、遅れていることが問題とされた。

ストレス性障害研究に関しては、発表文献数及び論文内容について分析が行われた。パニック障害、強迫性障害、ストレス反応、PTSD の4項目にわたる興味深い比較研究が行われた。PTSD に関しては、日本の論文では、自然災害に伴う PTSD が主体を占めているのに比し、外国の論文ではきわめて広範な領域にわたっていることが紹介され、わが国の研究者の関心がいまだ狭い範囲にあることが明らかにされた。

人格障害研究では歴史的なレビューに基づく分析が行われ、人格障害の概念の変化が分かりやすく論じられた。すなわち、20 世紀前半の状況、20 世紀中葉の状況、DSM-III の影響、ICD-10 での人格障害といった時代別の分析であり、流れが理解しやすい。最後に DSM-IV-TR までのカテゴリー方式の問題点と、DSM-V へむけてのディメンション方式の検討状況が紹介されている。

児童・思春期精神障害研究では、まず児童青年精神科医療の現状が総論的に述べられ、それについて児童・思春期精神障害に関する最近のトピックスとして、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の薬物療法、児童虐待への治療的介入、自閉症の遺伝子解析研究、精神障害児の fMRI 研究、学校精神保健の展開の5項目が紹介され、児童・思春期精神障害研究の期待される役割が極めて大きいことが伺われた。

睡眠障害及び生体リズム研究では、睡眠機構の研究領域でのトピックスとしてプロスタグランジン D₂ (PGD₂) 及びオレキシンが取り上

げられ、生体リズムとその異常に関する研究領域では、時計遺伝子の同定とその作用および睡眠・覚醒リズム障害と遺伝子異常が紹介された。この領域の研究が著しく進展していることが伺われる。また、特に小児・思春期の睡眠の問題と交替勤務者の健康被害と眠気の問題が、早急に対応すべき問題として例示された。

(2) 神経・筋疾患に関する研究

脳血管性障害研究では、虚血性脳血管障害の基礎的研究、超急性期・急性期の薬物治療の臨床治験、脳血管障害慢性期の治療、血管性痴呆についてそれぞれ分析された。

頭部外傷では、その現状把握について米国のデータバンクの資料(1038例)と対比した本邦の基本的な医学データが得られること、治療成績の向上は、長期的には、まず救急医療網の整備によってもたらされた。しかし個々の治療法の寄与については分析は十分ではないと述べられている。さらに、脳損傷の初期治療が終わった後にたどる経過に関する問題が提示された。

高次脳機能障害研究では1970年以降の研究の現状、本年度の状況についてのべられた。特に本邦で高次脳機能障害研究を中心に扱う日本神経心理学会と日本失語症学会の現状に触れられた。将来計画については、病態の解明に基づく疾患の治療法の確立を第一の目標とし、具体的な方向性を明示した。

プリオン病に関しては、本年度に発表された論文およびその関連論文に関して、専門家として分担研究者の解釈を加え、今後の厚生科学研究が積極的にサポートすべき研究の方向性が提示された。

筋ジストロフィーでは糖鎖と筋ジストロフィーとの病因的関連が注目されており、骨格筋、脳における α -dystroglycanのglycosylationの異常が脳にはmigrationの異常を、骨格筋には筋ジストロフィーを生じると考えることができる。以上のことを考えると早急に“糖鎖と筋ジスト

ロフィー”を新しい研究の柱とする必要性が強調された。

分担研究者の報告から具体的な検討課題として以下の案があげられよう。

1. 精神疾患に関する研究

○統合失調症

1. Carlssonの病態仮説(前頭前野の機能低下、ドーパミン放出調節障害、視床の異常など)に関する研究
2. 病態マーカー(眼球運動、事象関連電位、画像解析など)の開発研究
3. ゲノムスキャン関連の遺伝子連鎖研究
4. 統合失調症の脆弱性に関する研究

○気分障害

1. 自殺に関する研究
2. 形態および機能画像と電気生理学的研究の統合的研究
3. 薬物選択と予後を予見する生物学的指標の同定
4. 占有率を用いた薬剤用量設定のための臨床応用
5. 遺伝子、神経伝達物質、脳形態や機能および代謝、後天的環境因、ストレス因子、老化との関連についての研究
6. 病相期の神経伝達物質、後シナプス受容体、HPA系相互の関連
7. うつ病の頻度、うつ病などの基礎データに関する調査研究
8. 受診状況、薬物療法・精神療法の活用状況、長期治療など治療の現状についての研究
9. ステイグマの解消、正しい知識の普及を目指した研究

○高齢者精神障害(痴呆等)

1. 環境因子と身体要因の精神障害の発現への関わりについての系統的的研究
2. アルツハイマー病、血管性痴呆の発症機序の検討
3. 薬物治療と予防法の確立

4. 心理・行動障害に対する薬物療法の確立
 5. 前頭側頭型痴呆（ピック病を含む）、進行性核上まひ、その他の神経変性疾患の原因と治療の研究
- ストレス性障害
1. ストレス性障害の病態や症状発現の機序に関する研究
 2. ストレス性障害の治療や予防に関する研究
- 人格障害
1. 境界性人格障害に関する研究
 2. 摂食障害と人格障害、多重人格に関する研究
 3. 外傷後ストレス障害（PTSD）と人格障害
 4. 頭部外傷や中枢神経疾患による脳損傷のための人格変化
 5. 薬物依存と人格障害、
 6. 触法行為と人格障害の問題
 7. 老年期の精神障害と人格変化の問題
 8. 人格障害の、治療的研究
 9. 境界例への精神分析や家族療法、行動療法
- 児童・思春期精神障害
1. 児童精神科医療提供体制の整備に関する研究
 2. 注意欠陥/多動性障害（AD/HD）の薬物療法
 3. 児童虐待への治療的介入研究
 4. 自閉症の遺伝子解析研究
 5. 精神障害児のfMRI研究
 6. 学校精神保健の展開
- 睡眠障害及び生体リズム異常
1. 神経伝達に関与する物質の作用機構
 2. 睡眠・覚醒リズム障害の成因と治療法の開発
 3. 睡眠と脳の発達
 4. 交替勤務者の健康被害及び事故の予防
2. 神経・筋疾患に関する研究
- 神経変性及び神経免疫疾患
1. 不随意運動の病態解明と治療法の開発研究
 2. 霊長類での遺伝子改変疾患モデルの作成
3. 特異抗体による病態抑制や遺伝子発現抑制に関する研究
 4. 再生医学などの成果を応用した細胞移植や遺伝子治療など治療法の開発
 5. 深部脳刺激あるいは脳磁気刺激などによる機能回復治療法の開発
 6. 神経細胞死に関する研究
 7. 不随意運動の発現メカニズム解明のための霊長類での遺伝子改変モデルの作成
 8. ヒト型の HLA を有する各種神経免疫疾患モデル動物作成と治療法の開発
- 脳血管性障害
1. 血流再開後の脳組織の障害を防止する薬物などの開発研究
 2. ウロキナーゼの動脈内投与や血管内手術など急性期脳梗塞治療法の確立
 3. ES 細胞と神経前駆細胞による神経細胞再生への研究
 4. より有効で安全な再発予防薬の開発
 5. 脳卒中の医療体制の整備に関する研究
- 頭部外傷
1. 本邦における脳（脊髄）外傷の現状に関する医学的見地からみた統計の確立
 2. 重度脳損傷後遺障害者の実態の把握と医療環境
 3. 将来的には、重度脳障害を後遺した小児の障害評価と発達ならびに社会適応
 4. 重症脳（脊髄）外傷、とくにび慢性軸索損傷の画像診断法を用いた障害評価
 5. 難治性てんかんにおける外傷の関与
 6. 脳損傷に対する従来の治療に対する評価
 7. 画期的な治療法の開発
 8. とくに幹細胞を用いた神経再生と機能の回復
- 高次脳機能障害
1. 脳外傷、脳血管障害の局在と評価法の確立
 2. 感覚刺激の脳内過程の解明
 3. 認知 - 運動連関の脳内過程の解明
 4. 記憶、認知、行動決定にかかわる脳モデルの開発