

○プリオン病研究

1. 虫垂を用いた疫学研究
2. BSE と vCJD のサーベイランスの継続
3. 英国感染例の追跡研究
4. プリオン病の感染ルートの研究
5. 治療法の開発研究

○筋ジストロフィー

1. 糖鎖と筋ジストロフィー

(3) 神経発達障害に関する研究

○周産期障害

1. 超低出生体重児や重症新生児の予後改善
2. 750 g 以下の児の生存率の向上が課題となる。
3. 神経後遺症リスク因子の新しい指標の同定
4. 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
5. 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
6. 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の検討
7. 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

○神経発達障害研究 (こころの発達に関する研究)

1. 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
2. 乳幼児期に刷り込まれる情動行動の脳科学的な研究
3. 幼児期コミュニケーション能の発達に関する研究
4. 親の心理的安定と脳の発達に関する研究
5. 親の子への無関心が、子供の脳機能に及ぼす影響

(4) 基礎的研究

○神経系の発達研究

1. 脳発達期に特異的に発現する遺伝子の機能

解析

2. 「脳形成トランスクリプトームデータベース」の作成
3. 脊椎動物の脳の発生を制御する仕組みの解明
4. 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の解明と軸索成長の分子機構の解明
5. 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技術開発研究

II. 分担研究報告

統合失調症研究の現状と将来計画に関する研究

佐藤光源

東北福祉大学精神医学講座

統合失調症は特有の臨床症状群で規定されるポリジーン遺伝性疾患である。精神病状態（幻覚・妄想・著しい精神運動障害）の基底には現実検討力の低下（認知障害）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。

1. Carlsson の病態モデルとその検証

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、つぎのようである。

感覚入力は視床で選別されて大脳に伝達され、知覚される。この視床のフィルター機能は線条体複合によって抑制支配を受けている。その線条体複合機能は前頭皮質によって促進され、中脳ドーパミン神経系により抑制される。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（1999-2001）はつぎのようである。

1) 前頭前野の機能低下

前頭・側頭皮質の体積減少が慢性期に進行し、大脳皮質と大脳辺縁系の形態異常が陰性症状と相関する。外側前頭前野の活動低下、とくにワーキングメモリー課題遂行時に低下が報告されている。錐体細胞スパイン数の減少と GABA-T 活性の低下も報告されている。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説

1980 年代に覚せい剤精神病の逆耐性モデル動物で、線条体と側坐核でメタンフェタミンによるドーパミン過剰放出がみられることを岡山大学グループが報告した。最近、統合失調症患者でもこれと一致したの成績が報告され、Laruelle 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 拮抗薬で倍増されたため、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) 視床の異常

初回の精神病エピソード患者でも視床（とくに背内側核）の体積が小さく、前頭前野との神経回路の異常や Glu 受容体 mRNA 発現の減少が報告されている。

以上に述べたように、Carlsson の病態仮説が検証され、それを実証する方向で研究成果が集積されている。

2. 認知障害の研究

統合失調症の基本障害を解明して病態マーカーを開発する研究が行われている。認知機能における疾患特異的な異常を特定する臨床生理学的研究が中心で、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。事象関連電位では、P50 抑制の減弱、MMN の振幅低下と潜時の延長、M400 振幅のブライミング効果の減弱が報告されている。持続遂行課題時に前帯回で error-related activity が低

下することも報告されている。

fMRI では幻聴時に聴覚野・連合野の過活動がみられ、体性幻覚時に体性感覚野の過活動がみられることが報告されている。

このように、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。

3. 遺伝の研究

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 UFD1L, 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、連鎖研究では否定的な成績もみられ、さらなる検討が必要である。連鎖研究では原因遺伝子の存在する可能性のある染色体領域として 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、複数の研究で統合失調症との連鎖所見が報告されていた 1q が大規模多施設共同研究で否定されるなど、成績の不一致が問題である。関連研究では D3 受容体(Ser 9 in exon 1)、5HT2A 受容体 (T102C)、H1 受容体 (Leu449Ser)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。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。

4. 発症脆弱性の解明

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。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。

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

三好功峰

(財) 仁明会精神衛生研究所

急速な人口の高齢化にともなう、高齢者のこころの健康を守ることはきわめて重要な課題となっている。高齢者における精神障害では、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反映するため、これら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。

近年、血管性痴呆は、早期発見の目的で軽度の認知機能障害も含め血管性認知機能障害 (VCI) と呼ばれることが多くなっている。これら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。また今日では、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。その機序を明らかにすることは、血管障害による認知機能の低下の本態を解明することにつながるものと期待される。

アルツハイマー病に関する研究の進歩はめざましい。アルツハイマー病の脳病変のひとつである神経原線維変化は、神経の微小管に関連するタウの過剰のリン酸化がその形成に関わることが明らかにされているが、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。いまひとつの重要な病変であるアミロイド沈着・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。これらのセクレターゼの阻害薬やβアミロイド分解酵素であるネプリライシンの治療薬として用いられる可能性について検討がなされている。また、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。

アルツハイマー病の治療には、我が国においてはコリンエステラーゼ阻害薬の1品目が用いられるのみであるが、欧米では、さらに3品目用いられている。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を改善せしめるとして本年5月に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。遺伝子組み換え動物においては、成功したが、ひとでは副作用のため実用化にはなお問題が多いとされている。アルツハイマー病の臨床研究の関心は、認知機能障害のみでなく、抗精神病薬、抗不安薬などによる対応、治療が可能である心理・行動障害 (BPSD) にも向かっている。また、明らかな記憶障害があるが他の認知機能障害がみられず痴呆とは言えない「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。

その他の痴呆性疾患においては、アルツハイ

マー病におけるほどの研究の進歩はみられない。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。

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策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。

人格障害研究の現状と将来計画に関する研究

浅井昌弘

日本橋学館大学

I. 20世紀前半の状況

人格障害(personality disorder)に関連する種々の用語や分類およびその意義については、研究者によっても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。用語では、「人格」と「性格」の異同も論じうるが、近年では英語の“personality”の和訳としての「人格」が多く用いられている。分類では、20世紀前半の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、正常範囲の「気質」と、偏りが著しいものを「循環病質、分裂病質、類てんかん病質」とし、病質がさらに強く著明な場合が疾病としての「躁うつ病、統合失調症(schizophrenia)、てんかん」であると、気質と病質と疾病とを程度の差として連続的に考察した。

II. 20世紀中葉の状況

20世紀中葉には、欧米で人格特性に関する種々の測定方法が開発され、対象者にアンケートを行う自己記入式質問紙(調査票)や、面接方法を具体的に詳細に定めて構造化した診断面接をして面接者が評定する評価尺度が行われて、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。米国では、Hathaway and McKinley(1943)が550項目の質問項目に被検者が回答するミネソタ多面人格目録「Minnesota Multiple

Personality Inventory(MMPI)」を作成し、米国で盛んに使用され、後にButcherら(1989)により改訂増補版MMPIが出され、種々の日本語版も作られている。英国のEysenk(1961)は内向性-外向性尺度と神経症性尺度は相互に独立しているとして、両尺度の評点を直交する座標軸上に示す「Maudsley Personality Inventory(MPI)」を作成し、後に精神病尺度(psychoticism)をくわえた人格の3次元モデルとした。

III. DSM-III(1980)の影響

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)であり、その中の第I軸は「臨床的精神障害(症候群的な病名)」であるが、第II軸に「人格障害、あるいは知的障害」があれば記載することになった。第III軸は一般身体疾患、第IV軸は心理・社会的や環境的問題(ストレッサー)の種類(程度はDSM-IVでは無くなった)、第V軸は過去1年間の生活機能の全体評定である。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。ただし、複数の障害の中で、主たる診断名や受診理由のものには、「主診断」または「受診理由」と、障害名の後に書き加えることになっている。また、第Ⅰ軸に「大うつ病性障害」があり、その発症以前から依存性人格障害がある場合には、第Ⅱ軸に「依存性人格障害(病前)」と記載するとしている。

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、DSM-Ⅳで「受動攻撃性人格障害」がクラスターCから除かれたことなどの改訂はあるが、大きな変更はされていない。

Ⅳ. ICD-10(1992)での人格障害

一方で、WHOは国際疾病分類の第9改訂版(ICD-9, 1976)を改訂して「ICD-10(1992)」を出版した。この中の第Ⅴ章(F)「精神および行動の障害」の部分については、大筋においてDSM-Ⅳ(1994)と歩調を合わせるように協議が繰り返されたので、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おり、本巻とは別に「多軸診断」や、DSM-Ⅳなどには無いような「プライマリケア版」なども用意されている。細かく見ると、ICD-10の人格障害の項目について、DSM-Ⅳとの相違点は、DSM-Ⅳでは「反社会性人格障害 antisocial personality disorder」となっているものがICD-10では「非社会性人格障害(dyssocial personality disorder)」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。

Ⅴ. DSM-Ⅳ-TR(2000)までのカテゴリー方式の問題点

DSM-Ⅲが出された頃から1980年代以降に、米国では人格障害の研究には、DSM-ⅢからDSM-Ⅳ-TRでも行われている「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DSM-ⅣやDSM-Ⅳ-TRの中でも述べられていることではあるが、(1)「正常範囲内の類型(personality patterns)」と「その偏りが著しいもの(traits)」と「障害(disorders)」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明確にし難いこと、(3)人格障害の診断基準の中には、「以下の7項目中の、4項目があればよい」というような「いくつかの基準を満たせばよい」という緩い多様な診断方式(polythetic approach)がとられているものがあるが、これはある意味では便利であるが信頼性や妥当性を緩めるおそれがある)、などの事柄である。

Ⅵ. DSM-Ⅴへむけてのデイメンジョン方式の検討

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「デイメンジョン方式」を取り入れることが提唱されている。デイメンジョン方式は、「いくつかのデイメンジョン(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イメンジョンを設定するような研究もな

れている。

これらは今後もさらに研究されて行くものと思われる。

VII. 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。

気分障害の現状と将来計画に関する研究

越野好文

金沢大学大学院 脳情報病態学(神経精神医学)

1. 研究の現状

1) 生理学的成因研究

気分に関与する前頭前皮質、辺縁系、皮質下構造(基底核、視床)を含む神経回路および小脳の関与が想定されている。単極性うつ病のMRI研究は前頭前皮質、基底核、小脳の萎縮を報告している。PET研究も上記の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。その他の部位でも活性低下か、亢進に関する結論はでていない。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。

2) 薬理生化学的病態研究

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。そして痴呆との関係から発症危険因子として、アポリポ蛋白Eの多型性やpresenilineとの関連が研究されている。高齢発症の場合も前頭前野、基底核、辺縁系が注目されている。

3) うつ病の認識に関する研究

うつ病は頻度が多く、重大な障害であるが、適切に治療されていないこと、再発の多い慢性の疾患であることが欧米の研究で明らかにされた。さらに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。日本では少人数の地域住民を対象とした疫学研究と少数例での抗うつ薬処方量の報告があるのみである。

2. 今後の課題

1) 生理学的成因研究

神経回路の異常によって気分障害が生じるとする仮説が有力である。この仮説の証明には、形態および機能画像(fMRIを含めた)と電気生理学的研究の統合的研究が重要であろう。原因の解明のみでなく、薬物選択と予後を予測する生物学的指標の発見が臨床的に急務の課題である。抗うつ薬の占有率の計測が可能になった。薬剤の用量設定など臨床応用の可能性を明らかにすることも重要な課題である。

2) 薬理生化学的病態研究

気分障害の発症に脆弱性に関連する複数の遺伝子発現と後天的な要因による多因子の関与が示唆される。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更なる研究が求められる。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。遅れ気味の双極性気分障害についての研究も望まれる。

3) うつ病の認識に関する研究

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。うつ病には有効な治療法があり、早期治療が望まれる。日本での受診状況（精神科以外の治療の場を含む）、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。一般の人、プライマリ・ケア医にうつ病はどう認識されているかを明らかにし、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。うつ病のもっとも重大な問題のひとつである自殺についても研究を要する。

周産期障害の現状と将来計画に関する研究

鴨下重彦 社団福祉法人 賛育会病院

周産期脳障害は、多様な危険因子の関与によって成立する。周産期医療の急速な進歩と医療体制の整備により、低出生体重児の生命予後は著しく改善してきた。しかし一方で超低出生体重児（生下時体重 1000 g 未満）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く、その予後改善が今後の重大な研究課題となってきた。

1996 年の米国における調査では、超低出生体重児の生存率は 71%であった。日本では 70%、自治医大 NICU においては 81%という数字が出ている。これらの数字から今後は 750 g 以下の児の生存率の向上が課題となる。一方生存する 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注目されている。

広汎性脳障害の特徴は、発達指数上 64～92 の範囲にあり、社会性・対人関係の障害、多動、注意転動などである。これらを含み、いわゆる 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。

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。

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。したがって既に明らかにされてい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。

原因の如何を問わず、発達障害には言語発達の遅れを伴う。したがって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。

神経学的予後の改善には医療体制の整備の影響も大きい。自治医大には 6 年前総合周産期母子医療センターが開設されたが、major handicap の発生は開設前 26%、開設後は 11%と有意に低下している。ただ脳性麻痺と知的障害がともに 50%を占め、その率は変わっていない。したがって今後の研究としては、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。

はじめに

平成13年度の研究は、過去5年間での小児神経学に関する国際的な4雑誌に発表された研究から発達障害、とくに脳性まひ、精神遅滞、自閉症、てんかん、その他について発表数の調査を行った。その結果、脳性まひと自閉症に関する研究論文の発表が少なかった。また、社会的な関心を集めている虐待、不登校、注意欠陥/多動、高機能自閉症など新しい発達障害やこころの問題に関する研究も少なかった。しかし、これらは外国においてはDevelopmental Psychologyなど児童精神医学系の外国雑誌や邦文雑誌に多く掲載されていることも指摘した。これらの内容には、動物実験におけるストレスの与える脳障害の研究や、大脳辺縁系の神経アミン系やレセプター機能に関する研究が多かったが、障害児の社会参加、環境、家族、倫理、生命問題など医療と福祉、あるいはこころの問題に関係する広汎な内容も多く見つけることができた。この結果は、社会の関心がこのような問題にとくに集まっていることを示唆し、神経発達障害研究が今後十分配慮せねばならない点であることを指摘した。

今回は、この問題を「こころの発達に関する研究」とした場合、どのような研究内容が存在し、また将来に向かってどのような研究に重点を配慮すべきであるかを検討した。

結果、以下のような問題について脳科学からの研究が必要であろうと考えられた。

期待される研究テーマ

① 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

これまで発表されてきている研究は、未熟児、アルコール、麻薬、たばこなどの影響、胎児性

ウイルス感染症など胎児への影響がより生物学的な方向からの研究であった。これらの重要性は依然として残されており、大きいものであるが、近年の障害はひとつの要因だけで生じているのではなく、複数の因子が重なることによる重複効果も生じてきている。具体的には、未熟児と飲酒や、飲酒+たばこ+麻薬など重複している胎児環境である。研究はこれらの多因子分析的研究であろう。また、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にもこれらを客観的に明らかにする研究も重要になってこよう。

② 乳幼児期に刷り込まれる情動行動の脳科学的研究

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も多くの研究成果がある。しかし、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。大脳辺縁系の重要な機能は食欲、性欲、攻撃、逃走といわれる。恐れと怖さ、そしてそれらの記憶とそれらへの調和、すなはち視覚、嗅覚、触覚、聴覚などから入力される大脳辺縁系の学習のメカニズムを基礎と臨床の立場から研究を進め、虐待や少子化の影響をどう理解するかの研究を進めるべきであろう。

③ 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2、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は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。日本語という文化の中で会話を学び、

読み書きを学ぶことを経て、思考と言葉の連結にいたる過程の研究は、子どもの知性を育てる上でもっとも重要な研究であると考え。と同時に、学習障害、注意欠陥／多動障害など新しい概念で増加している発達障害児の病態と指導の理解にとっても大きな成果となろう。

④ 親の心理的安定と社会性の発達に関する研究

子どもが外界との交流により自我を育てていく過程は、将来の人格形成にもっとも重要な基点である。社会的自我の安定した形成には母親の子への精神的安定が必須の条件とされる。「こころの安全地帯」とよばれる子どもが持つ不安からの逃げ場は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。

⑤ 関心の脳の発達に及ぼす影響の研究

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。社会的な知性とも呼ば

れる相手の心を読む機能の発達メカニズムを研究することは驚くほど増加傾向にある高機能自閉症とよばれる子どもたちの発症予防と治療に避けてとおれない問題であろう。

おわりに

以上は、子どもの心を育てる上で、最近の脳科学と心理学の著書や論文を参考にして分担研究者が選んだ重要な研究テーマである。脳科学研究のまだ解決されていない領域も多く、さらに心理学研究の領域では研究者間の考え方の違いなどによって上記の5項目の内容をすっきりと分けることができなかった。この点は来年度の報告書までにまとめたいと考える。

なお、これらの研究は、基礎的な研究と臨床的なコホート研究が相互に調和され行われてこそ結果の解釈が具体的に、かつ深くできるものであり、応募研究の採択や研究費の配分にはくれぐれも片方に偏ることのないような配慮も必要であろう。

文献

竹下 研三：こころを育てる。福岡、西日本新聞社、2003.

ストレス性障害の研究の現状と将来計画に関する研究

山内俊雄

埼玉医科大学精神医学教室

ストレス性障害の分類は、ICD-10 と DSM-IV とでは多少の違いがあるが、ICD-10 では F4 神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害の項目に位置づけられている。そして、F40 恐怖症性不安障害、F41 他の不安障害（パニック障害など）、F42 強迫性障害（強迫神経症）、F43 重度ストレス反応および適応障害（急性ストレス反応、外傷後ストレス障害など）、F44 解離性（転換性）障害、F45 身体表現性障害、F48 他の神経症性障害に分類されている。

そこで、今回は、日本の神経症性障害の研究の実状を明らかにし、今後の研究の方向性を見極めるために、「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(1998～2002)の日本、ならびに外国の文献を検索し、比較検討を行った。

1. 発表文献数について

上記4分類に該当する論文数は、「パニック障害」(日本:100編、外国:306編)、「強迫障害」(日本:138編、外国:67編)、「ストレス反応」(日本321編、外国:83編)、「外傷後ストレス障害」(以下PTSD)(日本106編、外国:160編)と総論文数には大きな違いはなかったが(日本:665編、外国:616編)、診断別の論文数には違いが認められた。

すなわち、日本では「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。

2. 論文内容について

そこで、それぞれの分類項目別に発表論

文の内容を検討してみた。

1) 「パニック障害」

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%と多く、内分泌学的検討や神経生理学的検討、画像研究などがおこなわれている。

2) 「強迫性障害」

内容の分類上は両者でありあまり差はないが(日本:39.1%、外国:34.3%)、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。治療に関しては両者共に非定型抗精神病薬の効果についての報告が多いが、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く、神経生理学的研究や脳の構造変化などに関する研究がみられた。

3) 「ストレス反応」

論文数の上で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。

4) 「PTSD」

日本の論文では、阪神-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。

3. 今後の研究に求められること

全体を概括すると日本の研究は症例報告や症候学的な研究が多い。このような研究は、疾患の実態を把握し、症状のあり方を明らかにする上では大切なことである。しかし、その上にたつて、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なことはいうまでもない。

神経症圏の患者について、そのような臨床研究が困難であるという事情はあるが、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ているといえよう。

児童・思春期精神障害の現状と将来計画に関する研究

山崎晃資

東海大学医学部精神科学部門

1. 児童青年精神科医療の現状

少子化が進む中で、不登校、いじめ、校内暴力、家庭内暴力、摂食障害、薬物乱用、児童虐待など、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」講座を持たず、標榜診療科名として「児童青年精神科」が認められていないわが国は、国際的には約半世紀の遅れをとってしまい、まぎれもない児童青年精神科医療の後進国となってしまった。

2. 児童・思春期精神障害に関する最近のトピックス

①注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の薬物療法

AD/HD の新薬の臨床試験が計画されているが、半構造化面接のためのマニュアル K-SADS および評価尺度 ADHD RS-IV の日本語版が作成された。とくに ADHD RS-IV 日本語版では、6~15 歳の健常児について、5,579 例についての保護者の評価と 3,082 例についての学級担任の評価から、各年齢段階における標準値が得られた。適応外使用が問題となっている現状で、精神障害児を対象とした臨床試験の方法論が検討されている。

②児童虐待への治療的介入

児童虐待が社会問題となっているが、その治療的介入の方法は未だに未確立である。身体的虐待による乳幼児期 PTSD の診断基準と、親子関係の包括的アセスメントの検討がはじめられている。

③自閉症の遺伝子解析研究

自閉症は多遺伝子疾患であると考えられ

ており、欧米では多くの報告がなされているが、未だに結論が得られていない。サンプル集団の遺伝的・環境的均一性が比較的高いわが国における研究成果が注目されており、サンプルの収集がすすめられている。

④精神障害児の fMRI 研究

画像診断の急速な発展により、脳の特定部位と精神現象との関連が解明されはじめている。自閉症、AD/HD、統合失調症などにおいては前頭葉と関連する実行機能の障害が注目されている。精神内界の問題をとらえ得る高機能広汎性発達障害およびアスペルガー障害における fMRI 研究は、低機能広汎性発達障害の精神病理を解明する手掛かりを与えてくれる可能性がある。

⑤学校精神保健の展開

学校精神保健はますます重要性をましている。日本医師会学校保健委員会では、将来の認定学校医制度を視野に入れて、学校医を対象とする児童青年精神医学の研修システムが検討されている。

3. 児童青年精神科医療の確立のために

厚生労働省は、21 世紀の母子保健についての国民運動計画をまとめ、平成 12 年 11 月、『健やか親子 21』として発表した。「主要課題」として「思春期のこころの問題」を取り上げ、「具体的な取り組み」としてつぎのような提言をした。『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を検討する。』

まさにわれわれの長年の念願を公にしたものである。一日も早い実現を、こころから願っている。

睡眠障害及び生体リズム障害

高橋清久

国立精神・神経センター

1) 研究の現状

1. 睡眠機構の研究

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) : 動物の脳室内投与により自然睡眠と同質の睡眠を誘発する。PGD₂ のラット脳脊髄液内濃度は、覚醒時よりも睡眠時に高く、断眠と共に増加する。PGD₂ の生合成阻害剤により睡眠は強力に阻害される。トリパノソーマ感染によるアフリカ睡眠病では、病状の進行に伴い脳脊髄液中の PGD₂ 濃度が 100-1000 倍に上昇する。全身性肥満細胞増多症患者に見られる睡眠発作時に血液中の PGD₂ 代謝物のレベルが 150 倍も上昇する。L-PGDS は、脳脊髄を取り囲むクモ膜、および脈絡叢において主に産生され、脳脊髄液に分泌される。DP 受容体も L-PGDS と同様にクモ膜に局在し、前脳基底底部において密度が高い。PGD₂ を吻側前脳基底底部のクモ膜下腔に投与した場合に最も強力である。PGD₂ 誘発性睡眠は、アデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストにより容量依存的に阻害される。アデノシン A_{2A} 受容体アゴニストの前脳基底底部のクモ膜下腔への投与は PGD₂ 投与に匹敵する睡眠を誘発する。これらの結果は、PGD₂ による睡眠誘発情報は前脳基底底部のクモ膜下腔においてアデノシンに変換され、アデノシン A_{2A} 受容体を発現する神経細胞を活性化して睡眠を誘発することを示す。

オレキシン : 犬およびマウスのモデル動物により、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、及びオレキシンが睡眠調節

機能において重要な役割を担うことが示された。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。しかし、これらの患者ではオレキシンおよびそれらの受容体の遺伝子には異常が無い。従って、ヒトのナルコレプシーはオレキシン神経系の後天的変性疾患である可能性が高い。

2. 生体リズムとその異常に関する研究
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。

時計遺伝子の同定とその作用 : 概日リズムの形成は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。これまで *Period*, *Clock*, *Cryptochrom*, *Bmal1* と 4 種類のファミリーが時計遺伝子として同定されていた。これらの遺伝子は肝臓、腎臓といった末梢組織にも発現している。2002 年にはさらにあらたに *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・覚醒リズム障害と遺伝子及びその他の異常 : 睡眠相前進症候群の家系に時計遺伝子 *Per2* の点変異があることが同定された。その変異によりカゼインキナーゼの機能異常によりリン酸化が促進し、その結果として概日周期が短縮し、睡眠相が前進すると考えられている。一方、睡眠相後退症候群で *Per3* 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。さらに、

朝型、夜型という活動リズムのタイプの形成に Clock 遺伝子が関与していることが示唆されている。また、病態生理学的特長として、最低体温出現時から覚醒時までの時間が長いこと、及び一夜の断眠後の翌日にも夜まで眠れず、断眠の代償的睡眠が見られないなどの特徴が明らかにされている。

3. 小児・思春期の睡眠の問題

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。睡眠時間が長いほうが学業成績がよいという報告もあり、知的および行動的な活動性が睡眠と密接に関連していることが示唆されている。

4. 交替勤務者の健康被害と眠気の問題

交代勤務者に消化器系、循環器系、神経系の障害が多く見られることが古くから指摘されている。最近では乳がんの発症率が交代勤務を経験したものの方が、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、その経済的損失が大きいことが推測されている。

2) 今後の課題

1. 睡眠と神経伝達機構

PGD2、オレキシンなど睡眠と関連する物質がアデノシン、ヒスタミンなどの神経伝達物質と関連することが示されている。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。

2. 睡眠・覚醒リズム障害の成因と治療法の開発

睡眠・覚醒リズム障害に遺伝子異常が関与する可能性が示唆されている。しかし、不適切な睡眠習慣や睡眠衛生の不良により生じる場合もあり、原因は複合的であると考えられる。また、光療法、ビタミン B12、メラトニンなどの治療効果も示されているが、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。

3. 睡眠と脳の発達

脳を知る、脳を創る、脳を守るに加えて、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、睡眠が脳の発達に関与するかを明らかにすることは、今後の重要課題である。

4. 交替勤務者の健康被害及び事故の予防

交替勤務は現代社会には不可欠である。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。