

**厚生労働科学研究費補助金**

**こころの健康科学研究事業**

**こころの健康科学研究事業に係る企画及び  
評価に関する研究**

**平成15年度 総括・分担研究報告書**

**主任研究者 高橋 清久**

**平成16(2004)年3月**

# 目 次

## I. 総括研究報告

こころの健康科学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 国立精神・神経センター ..... 1

## 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

佐藤光源 東北福祉大学大学院精神医学講座 ..... 23

### 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

三好功峰 仁明会精神衛生研究所 ..... 30

### 3. 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 ..... 34

### 4. 気分障害研究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 ..... 54

### 5. 周産期脳障害の研究の現状と将来計画に関する研究

嶋下重彦 社会福祉法人賛育会 賛育会病院 ..... 58

### 6. 神経発達障害研究の現状と将来計画に関する研究

竹下研三 第一福祉大学 ..... 64

### 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

山内俊雄 埼玉医科大学 ..... 67

### 8. 児童・思春期精神障害の現状と今後の課題

山崎晃資 東海大学教育研究所 ..... 71

### 9. 生体リズムと睡眠及びその障害研究の現状と課題に関する研究

高橋清久 国立精神・神経センター ..... 77

### 10. 神経変性疾患及び免疫性神経疾患研究の現状と将来計画に関する研究

金澤一郎 国立精神・神経センター ..... 86

### 11. 脳血管性障害研究の現状と将来計画に関する研究

柳原武彦 大阪大学 ..... 89

### 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

平川公義 東京医科歯科大学 ..... 93

### 13. 高次脳機能障害に関する研究の現状と今後の課題

柳沢信夫 関東労災病院 ..... 99

### 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

北本哲之 東北大学大学院医学系研究科 ..... 106

15. 糖鎖と筋ジストロフィー  
杉田秀夫 国立精神・神経センター .....115
16. 神経系の発達研究の現状と将来計画に関する研究  
御子柴克彦 東京大学医科学研究所 .....117
17. 神経系に発現する遺伝子研究の現状と今後の方向に関する研究  
鍋島陽一 京都大学医学研究科 .....123
18. 生前同意制ブレインバンクの運営に際する法的・倫理的問題の研究  
有馬邦正 国立精神・神経センター武蔵病院 .....129

### III. 協力研究報告

19. ブレイン・バンクをめぐる法律上の論点  
矢島基美 上智大学法学部 .....137
20. ‘国府台病院におけるブレインバンク登録状況とその問題点’に関する研究  
村上俊一 国立精神・神経センター国府台病院 .....141
21. 小児脳組織バンキングの現状と課題についての研究  
伊藤雅之 国立精神・神経センター神経研究所 .....143
22. 諸外国のブレインバンクの運営状況  
新井信隆 東京都神経科学総合研究所 .....145
23. ブレインバンクと一般病理解剖に関する研究報告書  
沢辺元司 東京都老人医療センター .....148
24. ブレインバンクに関する調査研究グループ研究報告  
丹羽真一 福島県立医科大学医学部神経精神医学講座 .....157
25. ブレインバンクの監察医務業務との関わりに関する研究  
東京都監察医務院における献体登録者、ドナーの取り扱い  
及び剖検遺体の取り扱いからの考察  
濱松晶彦 東京都監察医務院 .....161
26. ブレインバンクの運営方法に関する研究報告書—スタンレー財団を参考に—  
功刀 浩 国立精神・神経センター神経研究所 .....170
27. 東京都高齢者ブレインバンクの創設  
村山繁雄、齋藤祐子 東京都老人総合研究所 .....173
28. ブレインバンクにおける同意のあり方に関する倫理的考察  
掛江直子 国立成育医療センター研究所 .....179

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
総括研究報告書

こころの健康科学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 国立精神・神経センター名誉総長

研究要旨

平成 14 年度から開始されたこころの健康科学研究事業は今年で 2 年目となる。こころの健康科学研究の内容としては精神疾患関連のものと、神経疾患関連のものに大別される。本研究班もこの 2 分野がなかば独立的に研究事業を進めた。それぞれの分野で現在、どの程度研究が進展しているかを分析し、今後検討すべき課題について検討した。各分野共に、さらに細かく専門分野を分け、それぞれの専門分野について分担研究者が検討を加えた。本年度は本研究班の最終年度であるため、3 年間の検討結果を広くまとめ、書籍として刊行すべく成果をまとめた。

また、本年度も、新規課題の採用にあたっては、書類審査で第一次の選考を行い、それをパスしたものについてヒヤリングを行い、精神分野 11 題（うち 3 題は FS）、神経分野 11 題の採択課題を決定した。平成 15 年度終了課題については事後評価を行い、研究の成果を評価した。平成 14 年度採択の課題（精神分野 7 課題、神経分野 7 課題）については、それぞれの専門分野において中間評価を行い、今後残された期間でいかに研究を進めるべきかについてコメントした。

各分担研究者の分担する専門分野は下記の通りである。

佐藤光源	東北福祉大学教授 統合失調症	高橋清久	国立精神・神経センター 名誉総長
越野好文	金沢大学医学部教授 気分障害	金澤一郎	国立精神・神経センター総長
山内俊雄	埼玉医科大学教授 ストレス性障害	柳原武彦	大阪大学医学部名誉教授 脳血管性障害
山崎晃資	東海大学教育研究所教授 児童・思春期精神障害	平川公義	東京医科歯科大学名誉教授 頭部外傷による精神神経障害
三好功峰	(財)精神衛生研究所長 高齢者精神障害	柳沢信夫	関東労災病院長 高次脳機能障害
浅井昌弘	日本学館大学教授 人格障害	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

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

鴨下重彦 賛育会病院長  
周産期障害研究

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

鍋島陽一 京都大学教授  
神経系に発現する遺伝子

有馬邦正 国立精神・神経センター  
武蔵病院部長  
ブレインバンクの構築

#### A. 研究目的

21世紀は脳とこころの時代といわれている。脳科学の進展と精神保健の意識の向上から神経難病や精神疾患の原因解明や新しい治療法の開発が夢ではなくなってきた。また、そのような神経や精神の障害があっても生活の質（QOL）を向上させる多くの手段も生まれてきている。神経・筋疾患や精神疾患はその患者数も多く発症も成人病などと比べて若い。それだけに患者及び家族の負担も大きいことなどからこれらの疾患の克服は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。

最近の遺伝子解析研究の進展により、単一遺伝子による多くの神経・筋疾患の原因は明らかにされ、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が期待される。一方、精神疾患も脳科学、分子遺伝学的研究の進展に伴い、原因解明が手が届きそうなところまでできているとあってよい。すなわち、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、生物学的研究は進展している。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。

このような状況をさらに推進するためにも研究の方向付けを行い、その成果を評価してゆく機構が重要である。そこで、平成14年度から精神疾患及び神経・筋疾患の研究を推進すべく本研究班が発足した。こころの健康科学事業によって行なわれる、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、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

研究評価には事前、中間、事後と三段階について行なわれている。事前評価では、公募課題への応募課題をまず書類選考し、それをパスしたものに対してヒヤリングが行なわれる。専門委員と行政委員の厳正な審査の基に課題が採択される。本研究班の分担研究者が専門委員となる。

中間評価は班研究開始後2年を経過した課題に対して行なう。研究の成果を評価し、今後の方向性について示唆を与える。研究費の配分額についても見直しを行なうこともある。事後評価は3年間の研究を終了した課題および Feasible Study (FS) として1年間試験的に行なわれたものに対して行なう。一定以上の評価が得られた FS は本研究として認められる道が与えられる。

## (2)こころの健康科学研究の現状分析と今後の課題について

本研究班の主要な研究テーマである。精神疾患および神経疾患研究の領域は極めて広範にわたる。ICD-10では精神疾患は10の領域に分けられている、しかしながらそれを全てカバーすることは困難であるため、対象は主要な領域に限定した。16名の分担研究者がそれぞれ分担課題を決め、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。

心の健康科学研究の今後の課題についてまた、その議論に基づき、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。一部はこころの健康科学研究補助金の公募課題として採用されている。

## C. 研究結果

### (1)研究評価について

班会議での議論を踏まえ平成15年度の公募研究課題を以下のように決定した。

#### 1. こころの健康科学分野

- ① 児童思春期精神障害の成因の解明と治療法の開発に関する研究
- ② 精神疾患の生物学的マーカーの開発に関する研究
- ③ 遺伝子解析による向精神薬の有効性及び副作用予測に関する研究
- ④ 神経発達障害の成因の解明と治療法の開発に関する研究
- ⑤ ストレス性精神障害の治療法に関する研究
- ⑥ 児童思春期精神障害への社会的支援、家族支援及び療育対応に関する研究
- ⑦ 自殺の実態と予防対策に関する研究
- ⑧ こころの健康についての疫学調査に関する研究
- ⑨ 精神疾患に対する精神療法の実施方法と有効性に関する研究
- ⑩ 根拠に基いた精神疾患治療ガイドラインの策定に関する研究
- ⑪ その他、こころの健康に関する保健福祉施策の企画・立案及び実施に資する研究であって、重要性及び緊急性の高いもの

#### 2. 神経・筋疾患分野

- ⑫ 異常蛋白の蓄積による神経疾患の病態解明及び治療法の開発に関する研究
- ⑬ 糖鎖修飾異常による神経・筋

疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究

- ⑭ 高次脳機能障害の病態解明に関する研究
- ⑮ 神経疾患及び筋疾患に対する挑戦的治療法の開発に関する研究

これらの課題に対して応募のあった課題を精神疾患、神経・筋疾患分野別に書類審査し、パスしたものに対してヒヤリングを行った。専門的評価と行政的評価とを行い、双方で高い評価を得た課題を採択した。精神疾患分野では11課題（うちFS3課題）、神経・筋疾患分野では11課題が採択された。

また、平成14年度採択の精神疾患分野7課題、神経・筋疾患分野7課題について中間評価を行った。評価点数3点をもって合格点としたが、全課題が合格点以上であった。一方、本年度で終了した30課題（精神疾患分野24課題、神経・筋疾患分野6課題）について事後評価を行った。これら全課題が3点以上の合格点をとっていた。精神疾患分野のFS3課題も合格と認められ、来年度の応募の際には書類選考をまぬがれ、ヒヤリングの対象となることが決まった。

## (2)こころの健康科学研究の現状分析と今後の課題

### 1.精神疾患に関する研究

#### ○ 統合失調症（分担研究者：佐藤光源）

統合失調症はおもに特有の症状群で規定された臨床分類であり、その病因と病態には異種性が認められている。単一で本疾患の成因に関与する遺伝子は見いだされておらず、効果は強くないが発症脆弱性に関与する遺伝子群が発見されてい

る。それらが環境要因との相互作用で発症脆弱性を形成すると考えられている。本疾患の高い再発率と一群にみられる症状の慢性化から、長期持続性の発症脆弱性を解明することが疾患研究の中心テーマとなっている。この発症脆弱性の病態生理としては Carlsson の神経回路説が重視されており、本疾患の基本障害とされる認知障害や薬物療法の奏効機序の理解に役立っている。この神経回路の形成機序を中心に、ここではつぎの3つを取り上げた。1) 神経発達仮説、とくに two-hit model にかかわる分子生物学的な研究、2) 覚せい剤精神病モデルを用いたドーパミン(DA)仮説の研究、3) 臨床分子遺伝学的な研究である。1)では本疾患に関与する神経発達関連の蛋白分子として reelin と DISC1 の研究の現状をとりあげ、2)ではメタンフェタミンによる精神病エピソードの逆耐性現象の研究成果と統合失調症患者の臨床薬理学的所見に一致した線条体における反応的な DA 過剰放出とその機序に焦点をあて、3)では統合失調症における連鎖研究の成績と発症脆弱性関連遺伝子とシナプス可塑性をとりあげた。さらに、診断と治療に有用と考えられる生物学的指標に触れ、それらを phenotype とした分子遺伝学的研究の重要性を指摘した。このように、統合失調症の発症脆弱性は、Carlsson の神経回路がより詳細に補完される形で解明されている。将来は、統合失調症という臨床分類レベルの疾患が病態生理別に分類されて、適切な診断と治療指針が示されるような疾患研究が推奨される。

#### ○気分障害（分担研究者：越野好文）

気分障害の研究領域は広範囲にわたる。ここでは生理学のおよび薬理生化学的病



因・病態研究と、うつ病の認識の問題に絞って考える。

### 1. 生理学的成因研究

気分障害の発症に辺縁系－皮質－線条体－淡蒼球－視床回路 (LCSPT circuit) の関与が提唱されている。単極性うつ病性障害の MRI 研究は前頭葉の萎縮、前頭葉白質の T2 強調画像での強信号、海馬の萎縮、基底核の萎縮など、LCSPT 回路の関与を支持しており、SPECT や PET 研究も同回路の異常を示している。器質性うつ病性障害の画像研究も、LCSPT 回路のうつ病発症への関与を示唆している。双極性障害でも LCSPT 回路の障害が考えられている。今後、気分障害に関連した神経回路の解明には、形態画像と functional MRI を含めた機能画像を統合した研究が必要である。セロトニントランスポーター密度の減少とうつ病との関連が示唆されており、抗うつ薬の投与量の決定や薬剤抵抗性の原因解明などにトランスポーターの画像化の臨床への応用が期待される。抗うつ薬がストレス誘発性の brain derived neurotropic factor の抑制を阻害し、SSRI が樹状突起分枝を増加することが動物実験で示された。この基盤として神経損傷があり、抗うつ薬がその神経修復の促進あるいは神経変性の阻止を介して治療効果を発揮する可能性が考えられるが、今後の研究が待たれる。

### 2. 薬理生化学的病態研究

これまで広汎な遺伝子検索が行われてきたがうつ病性障害の原因遺伝子の特定には至っておらず、複数の遺伝子が発症を準備する脆弱性に関与し、その上に後天的な因子が加味されて発症するとの考えが現在有力である。うつ病性障害では

神経伝達物質のモノアミン系の異常が示唆されており、シナプス間の神経伝達物質の減少が後シナプスの受容体の up-regulation を引き起こすことが発症につながり、治療によるシナプス間の神経伝達物質の増加と樹状突起自己受容体を介した前シナプスの活性化が後シナプスの down-regulation を生じることによって、臨床効果が現れるとの考えが、現在もっとも有力な病因仮説である。さらに視床下部－下垂体－副腎系 (HPA axis) の異常とモノアミン受容体との相互作用の存在が推測されている。梗塞後うつ病 (Post-stroke depression) と、脳画像所見によって定義された血管性うつ病 (Vascular depression) について、脳の形態変化との関連から病巣部位と精神症状の関連、老化・痴呆との関連性、薬物治療についての研究が進展している。うつ病の病態解明・治療の進展には、遺伝子、神経伝達物質、脳の形態・機能・代謝、後天的環境因、ストレス因子、老化など複数の要因についての包括的な研究が必要である。これまでは単極性うつ病性障害の研究が中心であったが、今後は双極性障害についての研究の発展も望まれる。

### 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。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。特に新しい視点として、単なる有病率だ

けでなく、医療の必要度、生活機能の障害、自覚的苦痛などを考慮した疫学研究が重要である。うつ病への気づきを高め早期治療につなげるため、プライマリー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英米で活発化している。日本でも必須の課題である。日本で急増している自殺の背景にうつ病性障害が存在する。気分障害が関与している自殺の頻度研究、自殺防止を直接目的とした治療法の開発が緊急の課題である。

○ 神経症性障害（分担研究者：山内俊雄）

神経症性障害の発現機序を明らかにするためのひとつのモデルとして、「外傷後ストレス障害 PTSD」に的を絞って、どのような先端的研究が行われているか、機序解明にはどのような研究が求められるかについて、文献的検討を行った。

神経症性障害の発現に関与する因子を①刺激要因、②個体要因、③症状形成要因に分けることが出来るが、その中で、PTSDの刺激要因は、その国の文化、風俗、政情、事件などによってトラウマになりうる事象は異なっているのに比し、個体要因、症状形成要因については刺激要因に関わらず、共通する部分が多い。そこで、PTSDの個体要因、症状形成機序について現在の研究状況と今後の課題について検討した。

最近行われている、主として生物学的研究は分子遺伝学的研究、神経内分泌学的研究、形態学的研究などであるが、そこでは視床下部・下垂体・副腎皮質系 (HPA系) の異常、すなわち、PTSDではHPA系の feedback 抑制が過剰に作動しているという仮説が提示されており、形態的な

研究では海馬の萎縮についての報告が多く、ストレスによってコルチコステロンの慢性的な暴露により、海馬の細胞死や海馬ニューロンの樹状突起の萎縮が起こるとの考えが提唱されている。PTSDで見られる、「体験の想起」「過覚醒」「健忘」「感情鈍麻」などの記憶・情動の障害をこのような海馬の傷害に結びつける報告が多い。

これらの主として PTSD に関する生物学的研究は疾患の性質上、前方視的 prospective 研究が困難であり、発現機序の解明には、動物実験に基づく基礎的研究が必須である。このような基礎的研究や PTSD の病態解明の研究の多くが外国でおこなわれており、我が国ではごく限られた研究者によってのみ遂行されているにすぎない点は問題である。今後、わが国におけるひろい立場からの Bio-psycho-social な研究の推進が必要である。

○ 児童思春期精神障害（分担研究者：山崎晃資）

少子化が急速に進む中で、子どものこのころの問題は多様化・複雑化・低年齢化の傾向にあり、児童青年精神医学はますます重要となってきた。誰しものがすべての子どもの幸せを希求しているが、現代社会には子ども達を犯罪に巻き込む環境的要因が氾濫している。このためか、最近の学会発表では、青少年犯罪および少年事件の精神鑑定などが新しいテーマとして注目されている。

児童青年精神医学の最近のトピックスとして、青少年犯罪、アスペルガー症候群、児童精神科薬物療法、自閉症の生物学的研究を取り上げて、その概要を述べた。

とくに、わが国における児童青年精神科医療の確立が急務である。欧米に比してすでに約半世紀の遅れをとったこの状況をいかに改善するのかがいま問われている。

○ 老年期精神障害（分担研究者：三好功峰）

老年期精神障害の発症においては、環境要因と身体要因が深く関わっている。そのため、高齢者精神障害の研究にはその両面からのバランスのとれたアプローチが必要である。まず、精神障害の発症における環境要因の関与について、客観性のある基本的な研究がなされるべきであるが、一方では、脳代謝、臨床神経病理関連を明らかにすることによって解明されてゆくことが期待される。例えば、うつと、脳血管性障害、パーキンソン病、アルツハイマー病との関連や、内因性うつにおける脳の形態的变化などの研究を通して、老年期における脳障害による二次性うつ病の発現機序の解明がなされることが望まれる。

老年期の器質性脳障害では、しばしば特有な幻覚・妄想症状をしめす。レビー小体病での幻視やカプグラ妄想、アルツハイマー病における妄想などの臨床的特徴についての研究は盛んに行われている。今後は、機能画像を用いるなどによって脳障害と精神障害との関連についての研究が進められるべきである。また、臨床的には、痴呆における行動障害である「痴呆の行動・心理症状 BPSD」（あるいは「焦躁」）に対する抗精神病薬などの有効性について系統的な検討がなされる必要がある。

痴呆の初期診断や症状の特徴について、近年、活発な研究が行われている。新し

い概念である血管性認知障害 (Vascular Cognitive Impairment, VCI) は、これまでの血管性痴呆、血管性痴呆とアルツハイマー病の合併、それに、痴呆にまで至らない血管性認知障害 (vascular cognitive impairment no dementia, VCIND) が含んだものである。痴呆に至っていない段階の VCIND とアルツハイマー病の初期段階と考えられる健忘型 (amnesic) の軽度認知障害 (MCI) との臨床像その他の違いについては、今後、研究が進められる必要がある。

アルツハイマー病ではアミロイド前駆体たんぱく (APP) は、 $\beta$ -セクレターゼ、 $\gamma$ -セクレターゼによって切断を受け A $\beta$  が産生される。 $\beta$ -セクレターゼは BACE 1 であること、プレセニリンが  $\gamma$ -セクレターゼそのものであることが明らかにされた。これらの酵素の阻害物質や A $\beta$  の主要な分解酵素であるネプリライシンなどによる A $\beta$  の産生の阻害がアルツハイマー病の発症を抑制するものとして治療に用いられる可能性が広がってきた。また、A $\beta$  免疫療法が試みられたが、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。しかし、副作用（脳炎）を避ける試みは我が国においても積極的に行われており新しい治療法として発展してゆく可能性は残されている。

アルツハイマー病の治療薬として、EU では、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承認されている。今後、いくつかの治療薬の臨床試験が行われ、診療の場で治療薬の選択の幅が増えることが望まれる。

○ 睡眠・生体リズム障害（分担研究者：高橋清久）

生時計遺伝子の研究では、ショウジョウバエを用いた研究から Per 遺伝子が同定され、マウスのミュタントから Clock 遺伝子が同定された。それらに加えて Bmal-1 及び Cry 遺伝子の同定により、オートフィードバックループによって形成されると考えられる哺乳類の時計機構の基本的な機構が解明されたと思われる。しかしながら、その後相次いで同定された遺伝子が Per、Clock・Bmal-1 とは独立した機構でリズムを調節することが明らかにされ概日リズム機構は単一のフィードバック機構によるものではないことが明らかとなった。さらに、マイクロアレイを用いた研究からその発現に時刻差のあるものが多数同定され、時計機構はきわめて複雑な機構であり、独自のフィードバックループを持った複数の機構が複雑な相互作用によって形成されるという新しい概念が生まれつつある。また、末梢臓器における遺伝子の存在とそれがリズムを持つことにより、概日リズム機構研究の新たな展開が見られている。

時計遺伝子の研究から睡眠・覚醒リズム障害の研究の端著が得られ、睡眠相前進症候群や睡眠相後退症候群には Per 遺伝子の異常が深くかかわっている可能性が示唆されている。睡眠・覚醒リズム障害に関する仮説として、睡眠相後退症候群あるいは非 24 時間睡眠・覚醒症候群などの睡眠・覚醒リズム障害では、その成因に関していくつかの仮説がある。その中で両者ともに位相反応曲線の位相前進の部分に光があたらないことが特徴として認められており、それが障害の成因であると説明される。

また、睡眠相後退症候群では光感受性が亢進しているとの所見や、睡眠・覚醒リ

ズム障害では断眠後に代償的な昼寝が起こらないことなどが、睡眠・覚醒リズム障害の成因に何らかのかかわりがあるものと考えられている。

睡眠障害の治療研究として、不眠症に対しては認知行動療法的アプローチが有効であるとされており、睡眠時間短縮法などが検証されている。また、睡眠・覚醒リズム障害に対しては光療法やメラトニンを用いた治療法が有効なものとして研究されている。光療法は夜間のメラトニン分泌に影響するという報告がなされ、両治療法が相互に関連することが明らかにされた。また、この事実は光療法が活動リズムの振幅の増大、すなわち日中の活動性を高め、夜間の睡眠を改善するという作用があることを始めて示すものである。今後、メラトニンが活動性の位相のみならず、振幅にも影響することをさらに明らかにする必要がある。

睡眠研究の分子生物学的研究としては、早石グループによるプロスタグランジン D<sub>2</sub> の作用メカニズムの研究が進展している。PGD<sub>2</sub> は主としてくも膜、脈絡叢に存在する PGDS (プロスタグランジン D 合成酵素) によって合成され、脳脊髄液中に分泌される。分泌された PGDS は前脳基底部の PGD 受容体に結合し、アデノシンによって脳実質内の A<sub>2</sub> 受容体に到達し、睡眠中枢である VLPO の睡眠ニューロンを活性化する。その情報は GABA、Galanin 系を通じて覚醒中枢である TMN の覚醒系を抑制する。TMN はオレキシン、ヒスタミン、PGE<sub>2</sub> 等によって覚醒シグナルを伝達するものと考えられる。

睡眠の画像研究の進展により、レム睡眠およびノンレム睡眠時の脳血流の変化

により示される脳活動の状態が明らかにされている。その一方、睡眠薬が脳のどの部位に作用するかも画像研究により明らかにされつつある。いまだ一種類の薬の作用のみ調べられている現状であるが、この作用がベンゾジアゼピン系薬物全てに共通したものであるのか、薬物により作用部位が異なるのかを今後明らかにする必要がある。

## 2.精神疾患に関する研究

### ○ 神経変性疾患（分担研究者：金澤一郎）

神経変性疾患は、痴呆性疾患、大脳基底核疾患、筋萎縮性疾患、運動失調性疾患、など様々あり、個々の疾患毎に様々な観点からの研究が活発に進められている。これらの研究を通覧すると、大きな流れとして、一つは分子遺伝学的な観点から病因遺伝子を解明しようとする方向、分子病理学的な観点から神経細胞死の本質を解明しようとする方向、さらにこれらの知見を基にして画期的な治療法を開発しようとする「分子派」と言える流れがあり、もう一つには非侵襲的な手段により生きた脳の働きを眼でみることによって理解しようとする方向、脳をシステムとして理解し脳機能の局在性を考慮に入れながら病態を解明しようとする方向、さらにはこれらの知識を基にして新しい治療法の開発に挑戦しようとする、「システム派」と言える流れがある。この両派の間を繋ぐ新たな流れも少しずつ芽生えている。いずれの流れも「根本的治療」を視野に入れつつ進めており、将来が期待できる。ここでは神経変性疾患全体を通覧し、今後の課題について考えてみたい。

### ○ 脳血管障害（分担研究者：柳原武彦） 脳血管障害は世界的にも死亡率の2～3

位を占める疾患であり、日常生活に支障をきたす後遺症を有する罹病率も高いため、脳血管障害の新しい治療法を開発し、しかも医療費高騰を抑制することは高齢化社会にとって非常に重要な課題である。この章では、出血性および虚血性脳血管障害の治療に焦点を絞り研究の現状と今後の課題を述べ、脳卒中の医療体制のあり方を国際的な動向をふまえて提起する。

出血性脳血管障害のうち、頭蓋内動脈瘤で未解決な問題の一つは未破裂動脈瘤の治療であるが、最近、欧米の多施設無作為臨床試験で直径7mm以下のものが破裂する確率が低いことが確認された。この結果については日本において異論があり、現在独自の調査がなされている。脳内出血は日本でまだ多くみられるが、保存的治療が良いか外科的治療が良いかの結論が得られていない。最近、定位血腫吸引術が合併症を減少させ、在院日数を短縮させるとの報告もあり、治療法の確立には更なる臨床試験が必要である。

虚血性脳血管障害の超急性期薬物療法としては、Tissue plasminogen activator(tPA)の経静脈投与が欧米で使われているが、現在米国でtPAやProurokinaseの動脈内投与、経静脈と動脈内投与の併用法などの臨床試験がなされている。日本においてはまだtPAの経静脈投与も認可されておらず、その一方Urokinaseの動脈内投与が用いられているが、その有効性は信憑性のある臨床試験で確認されていない。現在急性期の治療薬としてはAbcixiamb(GPIIb/IIIaモノクローナル抗体)などの国際的な臨床試験が進行しているが、これまで前臨床試験で数多くの薬物が脳虚血に有効性を示したにもかかわらず臨床試験で効果が

確認されておらず、今後前臨床段階でのスクリーニング法や臨床試験のデザインなどに改良を加えることが必要である。その他の治療法としては低体温法の臨床試験が欧米で進行している。移植・再生医療については神経系細胞や骨髄系細胞の脳内移植や経静脈投与、自己脳の神経系前駆細胞の再生などが注目を浴びているが、まだ有効性を判定する臨床試験には至っていない。

動脈硬化性頸動脈狭窄症の外科的治療として経皮的血管形成術とステント留置術が普及しつつあり、適応症例についてもある程度の合意が得られているが、その有効性と安全性は確立されてらず、現在米国において頸動脈内膜剥離術との比較試験がなされている。日本でまだ多く見られる頭蓋内動脈狭窄症に対する経皮的血管形成術とステント留置術については、欧米においても日本においても大規模な臨床試験はされていない。内頸動脈閉塞症については、日本では SPECT、米国では PET を用いて症例を選択し、浅側頭動脈から中大脳動脈枝へのバイパス術による脳梗塞再発予防への有効性が検討されている。

脳血管性痴呆の予防には脳血管障害そのものを予防することが重要であるが、Perindopril (ACE 阻害剤) の予防効果が報告されている。またアルツハイマー病の対症療法薬である Galantamine と Donepezil は脳血管性痴呆への臨床試験で有効性が報告されているが、臨床適応の認可はされていない。この領域では、脳組織の修復を目指す再生治療法の研究が考慮されていくべきである。

脳卒中のリハビリテーションには、近年体重支持装置を用いたトレッドミルに

よる歩行訓練やロボットを用いた上肢の訓練などが導入され、PET、機能的 MRI、近赤外線光イメージングによるモニタリング法も確立されてきたため、更に新しいリハビリテーション法の開発が期待される。脳血管障害では高次脳機能のリハビリテーションも将来の課題である。日本の脳卒中リハビリテーションは回復期リハビリテーションに注目が集まっているが、まだ経済性と有効性の検討がなされていない。また日本では維持期リハビリテーションの体制がまだ十分に確立されておらず、今後この領域での研究が QOL の面からも重要である。

最近米国では tPA 治療を迅速かつ安全に施行するため、脳卒中治療室を備えた脳卒中センターを全国的に設置することが提唱されており、日本においても脳卒中の専門知識をもつ医療チームを中心とした脳卒中センターを全国的に設置し、脳神経系リハビリテーションの専門医療関係者を有するリハビリテーション施設との連携により、ADL・QOL を高め、かつ医療費高騰の抑制を可能とするような脳卒中医療体制が検討され、確立されるべきである。

#### ○ 頭部外傷 (分担研究者：平川公義)

本邦における頭部外傷の現況は、統計から見ると、事故の総数は年々増加しているが、頭部外傷による死亡は減少傾向にある。その医学的背景を求めて、重症脳外傷 700 例余を集めた日本のデータバンクの集計結果が発表された。6ヶ月後の転帰は、半数が死亡、1/4 が植物ないし重度障害、1/4 が軽快ないし軽度障害であったが、従来から基準とされてきた米国のデータバンクの数値に比して、年齢分布は高年側に偏り、45 歳を境に高

年層では転帰が悪かった。今後のデータ解析が期待される。

X線CTの普及により、頭部外傷の救急医療は急速に発展した。しかし各種の機能検査や治療の有効性の検証が求められるようになり、ガイドラインの設定に到ったが、真に有効な新しい治療法を選択することは出来なかった。数多くの基礎研究に支えられて、外傷後の神経保護を目的とした多数の薬剤が開発され、薬理的治療を目指した治験が行われたが、有効なものを選ぶことは出来なかった。また多施設で行われた低体温療法の検討からは、画一的な治療では有効性を見出しがたいことが明らかになった。薬理的治療にせよ、低体温療法にせよ、有効であった亜群を如何に見つけ出すかが今後の大きな課題である。破壊された脳の機能回復を図るには中枢神経の再生に期待がかかる。現状は、未だ研究の底辺の拡大を目指す段階にあるが、実験的には、脳あるいは脊髄損傷に対する胎生幹細胞、神経幹細胞、骨髄幹細胞などの移植により、神経機能の回復が見られたという結果がすでに得られており、今後一段の発展が期待される。外傷研究においては、分子生物学的研究は遅滞した領域である。最近の画像技術の進歩は、細胞レベルでの物質代謝の解明をも容易にしており、いわゆる molecular imaging の技術の脳外傷研究への応用が望まれる。

広汎性脳損傷に由来する脳外傷による高次機能障害については、未だ世の認識度は低く、その病態解明が必ずしも進んでいるとは云えない。重症例・軽症例ともに退院後の追跡調査は難しく、その実態さえ明らかでない。とくに小児の場合には、未だ手つかずの状態にある。医学

的、社会的見地よりの研究が必要である。

○ 高次脳機能障害（分担研究者：柳沢信夫）

脳とこころの研究の進展には目覚ましいものがある。本論では、脳とこころの研究の中で「高次脳機能障害」に関する研究の現状と今後の課題について述べ、これからの本邦における脳とこころの科学的研究の方向性を示すことを目指した。

最初に、どのような研究が注目されているか、すなわち研究の現状を示した。それは、まず1970年代から開発されたサルの脳内ニューロン活動の記録にはじまる。次に重要なのは10年ほど前から始まった機能画像研究である。これらのテーマは、19世紀末の臨床神経学の萌芽期とよく似ている。PET や fMRI で行われた研究のテーマは最初言語機能に関するものが多かった。同時に運動や視覚、体性感覚機能についても着実に結果が提示され、最近では記憶や情動さらにこころに関するものまで広範に拡大している。これらは丁度100年前に臨床神経学で脳の局在病変例を対象に進んだ研究の拡大の仕方とよく似ている。われわれが興味を持ち、重要であると考えた対象は100年前も今も変わらないのである。それにしても、最近の機能画像研究の隆盛は目覚しく、Science 誌や Nature 誌などの一流科学雑誌にPET や fMRI 研究から得られたデータが見当たらない号はむしろ珍しいといった状況である。

次に脳部位別に最新の脳機能解剖のデータを示した。その理由は、上記の機能画像研究など話題性の高い研究成果以外に、実は地味ではあるが、丹念な神経学的検討と病巣局在の対比という古くから

の手法によって従来記載されていなかった新しい症候がこれも次々に明らかにされているからである。また古典的な検査手段を用いた神経心理学の知見も重要である。さらに近年発展が著しい定位脳手術中のヒト脳ニューロン活動記録、経頭蓋磁気刺激や大脳誘発電位を組み合わせた生理学的手法もヒトの脳機能研究に重要な役割を果たし続けている。

今後はヒトの研究においては、神経心理学、脳機能画像、神経生理学など各種の方法を目的に応じて組み合わせ、動物実験の結果を参考に包括的な研究を進める新しい方法論の確立が望まれる。

○ プリオン病 (分担研究者: 北本哲之)

神経系の感染症のなかでこの3年間に最も注目されたのは、BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy、いわゆる狂牛病)であろう。わが国でも、食用用のアクティブ・サーベイランスによってBSEの感染牛が9例見つかри、英国内感染例が諸外国で発病したり、自国感染例がイタリアで報告されるなどvCJD (バリエーション型クロイツフェルト・ヤコブ病)は全世界的な問題となっている。この平成13年度から平成15年度に報告されたプリオン病の研究から主なものを抜粋し、解説を加えた。専門家以外のものにもこの3年間の研究のサマリーとして利用されるように配慮したものである。

○ 神経発達障害 (分担研究者: 竹下研三)

発達障害をここではDSM-IVとアメリカ公法(PL917-517、PL94-103)に準じて、脳性まひ、精神遅滞、てんかん、自閉症、その他の特異な脳機能障害(注意欠陥/多動性障害、学習障害など)とし、それぞれの背景になる疾患群を含めた。内容は、

1. 出生前にすでに生じている障害、2. 乳幼児期に生じる障害、3. 学童期以降に生じる障害に分け総括した。

1. 出生前にすでに生じている障害

ここには大きく、①遺伝子上に異常が認められる疾患と、②胎児・胎芽期に異常が生じる疾患がある。前者は遺伝性あるいは遺伝子異常による疾患と総称され、症状の出現が染色体異常症のように出生時にすでにあらわれている疾患から脳脂質症のように生後の数年を過ぎて発症する疾患まで幅広い。この領域にはここに書きつくせないほど多くの進歩があり分担研究者の興味が内容に偏りを持っているが、染色体関連ではゲノムインプリンティング、細胞小器官ではミトコンドリア機能、分子レベルではいろいろな疾病での責任遺伝子の発見を挙げたい。いずれも成人期の疾病も含めた多くの病態と関連し、研究が発展した。今後は、すでに明らかにされたヒトゲノムの全塩基配列の上によってこれらがどのように脳機能と関係しているのかが研究の目標になろう。

2. 乳幼児期に生じる障害

乳幼児期の障害では、子どもの心を育てるという社会的な関心から脳の育ち方の研究に大きな期待が寄せられている。研究は基礎、臨床の双方から主として生理学的、画像解析学的手法や動物実験からなされており、神経回路網の発達と可塑性での成果が大きい。この可塑性は臨床においてもすでに運動系において証明されている。今後は心理学が提唱してきた多くの考えとの整合性に研究の目が向けられねばならないであろう。とくに認知神経科学と前頭葉機能への視点は自閉症や注意欠陥/多動性障害などの病態研



究や思考の発達を含めて 21 世紀の発達障害研究の中心的な方向であろう。なお、虐待による脳障害やてんかん発作のメカニズム研究も乳幼児期の問題として非常に重要である。

### 3. 学童期以降に生じる障害

ここでは乳幼児期からすでに発症しているすべての発達障害についてより多面的な方向からの研究が進められている。今後も生物学的な成長、あるいは環境的背景によって変容する病態に長期的な視点から教育やリハビリテーションを含め生理、心理、代謝、免疫、分子、画像など多彩な手法を駆使し研究が行われねばならない。また、思春期とともにあらわれる性ホルモンの脳組織への影響も心の成長と合わせて今後の重要な研究テーマであろう。

#### ○ 筋ジストロフィーと糖鎖 (分担研究者: 杉田秀夫)

筋ジストロフィーは多様な原因で生じるが、なかでも筋基底層ラミニン・ $\alpha$ ・ $\beta$ -ジストログリカン・ジストロフィン・細胞内骨格のジストロフィン架橋構造の破綻は最も重要な原因である。この架橋構造の構成成分の遺伝子異常により筋ジストロフィーが発生するのに加え、 $\alpha$ -ジストログリカンのラミニン結合構造である O-mannose glycan; Ser/Thr-mannose-GlcNAc-Gal-Sia の先天的形成障害 (糖付加酵素遺伝子異常症) による筋ジストロフィーの一群があり、日本独自の福山型先天性筋ジストロフィー (fukutin)、フィンランドから発表された Muscle-eye-brain 病 (POMGnT1)、それに世界各国でみられる Walker-Warburg 症候群の 1-2 割 (POMT1)、fukutin-related protein 異

常症、myodystrophy(Large)などが含まれ、 $\alpha$ -dystroglycanopathy と総称される。この糖鎖の形成異常により基底層と形質膜の結合が損なわれ筋ジストロフィーのみでなく眼・脳奇形までもきたす。これらから、ジストログリカン架橋は少なくとも筋、脳、眼の基底層・形質膜の接着に重要な要素であり、その接着能に O-mannose glycan が関与し、個体発生・系統発生上必須であることが判明した。この糖鎖の生物学的意義や臨床病態的意義について、格段の新展開があるとともに、新研究領域が広がっている。

### 3. 基礎研究

#### ○ 神経系に発現する遺伝子 (分担研究者: 鍋島陽一)

ヒトゲノムをはじめとする多数のモデル生物の遺伝子の解読が進み、その成果の上に新しい試みが始まり、また、新しい領域が立ち上がってきた。ゲノムデータベースには当初の目標であった配列情報のみならず、個々の遺伝子の発現情報、構造に基づく機能予測情報が付け加えられた。そして、最近では、これらの網羅的情報を基盤として、遺伝子相互の関係、蛋白間の相互作用などについての情報も日々、付け加えられており、神経研究の急速な進展を後押ししている。これらの動きのなかから特徴的な側面が以下のようにまとめられた。

#### 1. 情報 (バイオインフォマティクス) の充実、および高速化

特にデータベースを活用することによって網羅的、俯瞰的な視点を持ちやすくなり、この情報に基づいて実験計画を立案、遂行できるようになった。時間軸に添った遺伝子の発現パターンの解析など

はその典型である。細胞、臓器、個体を対象として、システムとしてどのようなことが起こっているかを推定する研究領域が立ち上がり、まさに、ポストゲノム時代に対応した方向に進んでいるといえる。

## 2. 技術的進歩による実験の高速化、高度化

最近の技術革新には目をみはるものがある。新たなイメージングシステム法、子宮内電気穿孔法などの新たな遺伝子導入法、RNAi 技術の適応範囲の拡大、マスペクトロメトリーなどを応用した分子の同定技術などの進展により、神経科学は飛躍的進歩を遂げている。その進歩は量的、あるいはスピードの速さにとどまらず、質的な進歩を伴っている。

## 3. 共同研究の活発化

一つの研究に参加する研究室、メンバーが増えている。この背景には情報の充実、技術の進歩がある。研究の水準を上げつつもそのスピードを向上させるためには、共同研究が最も有力である。また、全てを一つのラボの中でやろうとすると非常に経済的な負担が大きくなるということも、この背景にあると思われる。この点は今後の我が国の研究政策を考える上で重要で、どのように巨大化、高速化、国際化に対応できる研究システムを構築するかを真剣に検討しなければならない。

## 4. 神経、精神疾患研究の台頭

システムとしての神経系の理解、遺伝子の網羅的解析、解析技術の進歩、異分野の連携、融合などが重要となると推定されるが、これらの事柄は、我が国の研究体制が抱えるいわば弱点であり、抜本的な解決が強く望まれる。このようななかで、神経科学の急速な進歩に引っ張ら

れて神経疾患の理解が急速に進みつつあり、更に精神疾患の分子基盤に関する研究がいよいよ、俎上に登ってきた。

### ○ 神経系の発達（分担研究者：御子柴克彦）

脳・神経系の高次な機能が生み出されるメカニズムを解明するために、遺伝子、分子、細胞レベルから新しい機能分子の発見やその動態の解明等の研究が進められている。これらの研究は脳・神経系の発生・発達メカニズムのより深い理解のための研究に大きく貢献している。また最近のバイオイメージング技術の活用等による細胞内での物質輸送と機能分子の動態解明、脳内神経回路網形成機構の解明、すなわちシナプス伝達とその可塑性のメカニズムの解明が進んできている。

### ○ ブレインバンク（分担研究者：有馬邦正）

ブレインバンクは神経疾患や精神疾患の研究に使用することを目的に、患者の死後に病理解剖検査で得られた脳組織を凍結保存し、外部の研究者に提供する機構である。病気の原因解明や治療法の開発にはこのブレインバンクが欠かせない。欧米では「自分の死後に自分の脳組織を研究用に献体する」という献体登録が広く行われており、これがブレインバンクの基盤となっている。この献体活動は、同じ病気で苦しむ患者に希望という贈り物をするという意味で” Gift of Hope” と呼ばれている。

日本でブレインバンクを推進するためには、ブレインバンク運営の法的小よび倫理的な問題点を明らかにし、その対策を明示する必要がある。一方、研究倫理の基盤の一つであるインフォームドコンセントを徹底するためには、生前からの

献体（献脳）登録により本人の同意を得ることが望ましい。そこで、生前同意登録制のブレインバンクを運営するための法的・倫理的な問題点を調査研究した。

ブレインバンクは死後の病理解剖で得られた組織を研究に用いることから、死体解剖保存法を厳守し、病理解剖を実施し、病理組織を保存しなければならない。しかし、死体解剖保存法が制定された当時はブレインバンクのような機構は想定されておらず、死体解剖保存法にブレインバンクの規定はない。近年、順次整備されつつある医学研究に関する各種の倫理指針のなかでも、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」には「ヒト細胞・遺伝子・組織バンク」についての論述がある。ブレインバンクはこの「ヒト細胞・遺伝子・組織バンク」を遵守して運営することが可能である。研究利用に関する同意の取得、代諾者の選定、個人情報保護などは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の規定に従って行うことができる。そのほか、医学に関連した倫理原則にも従う必要がある。

さて、ブレインバンクのための生前同意登録運動は、「ブレインバンクが国民の健康に貢献すること」が社会に認知されるために必須の過程である。生前同意登録運動により、国民の幅広い支持と理解を得てブレインバンクが活発に運用され、神経・精神疾患の治療法が開発されることが期待される。

#### D. 考察

##### (1) 精神疾患に関する研究

精神疾患の成因には、生物学的要因と心理社会的要因の双方が関与すると考

えられる。従って、その両者の研究がバランスよく進展することが望ましい。しかしながら、我が国の伝統として生物学的研究が優位にたっていた。したがって、研究人口も多く、優れた研究者も多い。その結果として、本研究班の調査対象も生物学的研究が多数を占めた。しかし、今後は心理社会的研究の推進にも尽力すべきであると思われる。

統合失調症研究の現状分析では、長期持続性の発症脆弱性を解明することが疾患研究の中心テーマとなっていることが明らかにされた。この発症脆弱性の病態生理としては Carlsson の神経回路説が重視されており、それに関連する研究テーマとして、1) 神経発達仮説、2) 覚せい剤精神病モデルを用いたドーパミン (DA) 仮説の研究、3) 臨床分子遺伝学的な研究が挙げられた。多くの脆弱性に関する研究が、Carlsson の神経回路がより詳細に補完される形で解明にむかっていることを指摘したうえで、統合失調症という臨床分類レベルの疾患が病態生理別に分類されて、適切な診断と治療指針が示されるような疾患研究の重要性が強調されており、研究の方向性が示されと思われる。

気分障害の研究の現状は、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の3課題が主として分析された。その中で単極性うつ病性障害のMRI研究により、LCSPT回路の関与が支持されていること、セロトニントランスポーター密度の減少とうつ病との関連が示唆されていること、SSRIが樹状突起分枝を増加することなどが重要な発見であることが指摘された。また、うつ病の成因として、シナプス間の神経伝達物

質の異常があり、抗うつ薬がそれを是正すること、さらに HPA axis の異常とモノアミン受容体との相互作用の存在が重要されていることが示された。これらに加え、脳の形態変化との関連から病巣部位と精神症状の関連、老化・痴呆との関連性、薬物治療についての研究が進展している事実も述べられている。

今後の研究の方向付けも適切に述べられており、重要課題として、双極性障害における LCSPT 回路の障害の検討、形態画像と functional MRI を含めた機能画像を統合した研究、抗うつ薬の神経保護作用に関する研究。遺伝子、神経伝達物質、脳の形態・機能・代謝、後天的環境因、ストレス因子、老化など複数の要因についての包括的な研究の必要性が強調された。

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の不足が指摘され、疫学研究の重要性という大事なポイントが挙げられたことは今後の研究の方向付けに重要な示唆を与えている。

神経症性障害研究の現状分析では「外傷後ストレス障害 PTSD」が対象とされた。生物学的研究は分子遺伝学的研究、神経内分泌学的研究、形態学的研究などがあるが、HPA 系の異常、海馬の萎縮の 2 点が最近のトピックスであることが示された。ストレスによってコルチコステロンの慢性的な暴露により、海馬の細胞死や海馬ニューロンの樹状突起の萎縮が起こるといふ仮説が、PTSD でみられる、「体験の想起」「過覚醒」「健忘」「感情鈍麻」などの記憶・情動の障害をこのような海馬の傷害と関連することが示唆されているという。

今後の研究の方向性として、困難では

あるが、前方視的 prospective 研究の重要性、発現機序の解明のための動物実験に基づく基礎的研究などが挙げられた。また、ひろい立場からの Bio - psycho - social な研究の推進が必要性という重要な指摘も行われている。

児童思春期精神障害研究では、子どものこころの問題は多様化・複雑化・低年齢化の傾向があり、特に子ども達を犯罪に巻き込む環境的要因が氾濫しているために、最近の学会発表では、青少年犯罪および少年事件の精神鑑定などが新しいテーマとして注目されていることが指摘された。最近のトピックスとしては、青少年犯罪、アスペルガー症候群、児童精神科薬物療法、自閉症の生物学的研究などがあげられるという。また、これまでも主張されてきたわが国における児童青年精神科医療の確立が急務であることが、改めて強調された。これは今後の最重要課題であろう。

老年期精神障害の発症については、環境要因と身体要因の両面からのバランスのとれたアプローチの必要性が強調された。老年期の器質性脳障害では、レビー小体病での幻視やカプグラ妄想、アルツハイマー病における妄想などの臨床的特徴についての研究が活発に行われているという。さらに、活発な研究が行われているものとして、痴呆の初期診断や症状の特徴に関する研究が挙げられた。アルツハイマー病研究では、 $\beta$ -セクレターゼは BACE 1 であること、プレセニリンが  $\gamma$ -セクレターゼそのものであることが明らかにされたこと、EU では、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承認されていることなどがトピックスとして