

紹介された。

今後の研究の方向性として、老年性精神障害と脳代謝、臨床神経病理との関連性の解明、器質性脳障害の機能画像研究の重要性、痴呆における行動障害治療の系統的な検討、VCIND とアルツハイマー病の MCI との鑑別研究、アルツハイマー病の治療薬や免疫療法の開発研究などが指摘された。

生物時計遺伝子の研究では、多くの時計遺伝子が同定され、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こと、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が近年の知見としてあげられた。また、時計遺伝子の異常が睡眠相前症候群など睡眠・覚醒リズム障害の原因になることが示され、基礎研究の臨床応用の実際例として報告されている。睡眠・覚醒リズム障害の病態として、位相反応曲線の位相前進の部分に光が当たらないこと、睡眠相後退症候群では光感受性が亢進していること、断眠後に代償的な昼寝が起こらないことなど、興味ある事実が多数見出されているという。治療法の研究も進展しており、睡眠時間短縮法、光療法、メラトニン療法などが知られてきている。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が示されたことは重要である。睡眠研究の分子生物学的研究としては、プロスタグランジン D2 の作用メカニズムの研究が進展している。また、画像研究の進展により、睡眠時の脳活動の状態、睡眠薬の作用部位の同定などがなされており、睡眠研究の進展の全貌が明らかにされた。

(2)神経・筋疾患に関する研究

神経変性疾患は、「分子派」「システム派」の双方でそれぞれの進展があり、さらに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ことが指摘された。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、将来が期待できるとされ、根本的治療法の開発研究が今後の重要な方向であることが強調されている。

脳血管障害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がまとめられた。また、脳卒中の医療体制のあり方について国際的な動向をふまえて貴重な提起が行われた。

未破裂動脈瘤の治療については日本で現在独自の調査がなされている。脳内出血は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。虚血性脳血管障害の超急性期薬物療法として日本においては 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という。同様に動脈硬化性頸動脈狭窄症の外科的治療につても、経皮的血管形成術とステント留置術が普及しつつあるが、その有効性と安全性は確立されていないという。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。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いるという。

今後の研究の方向性としても提案は多岐にわたっている。まず臨床研究では、

定位血腫吸引術の確立のための臨床試験、虚血性脳血管障害の超急性期薬物療法の臨床試験、動脈硬化性頸動脈狭窄症の外科的治療の有効性と安全性の確立、脳血管性痴呆の予防薬の臨床試験等があげられている。一方、基礎的研究として、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、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用いた新しいリハビリテーション法の開発研究などが示唆された。

さらに、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、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確立されるべきである、との提言がされた。

頭部外傷に関する最近のトピックスとして、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あげられた。また、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こと、外傷後の神経保護を目的とした多数の薬剤が開発されこともあげられたが、その有効性が確立されなかつと結論付けている。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ことなど、多大な努力がいまだ報いられていない現状が明らかにされた。

そのためもあって、今後の研究への期待は大きく、中枢神経の再生医療、分子生物学的研究の興隆、molecular imagingの技術の脳外傷研究への応用、などが今後の研究の方向性として指摘された。さらに、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実態を明らか

にする研究が、医学的、社会的見地よりの研究が必要であることが強調されている。

高次脳機能障害では、サルの脳内ニューロン活動の記録及び機能画像研究が近年注目されている研究であり、これらの手法は最近では記憶や情動さらにはこれらに関するものまで広範に拡大している。これらの新しい手法に対して、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ことや、古典的な検査手段を用いた神経心理学の知見も重要性も強調された。

脳とところの科学的方向性について、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、包括的な研究を進める新しい方法論の確立が強く望まれることが指摘された。

BSEはわが国でも、食肉用のアクティブ・サーベイランスによって感染牛が9例発見されたこと、英国内感染例が諸外国での発病、イタリアでの自国感染例の報告など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とが示された。報告書では平成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、解説が加えられている。

神経発達障害分野のまとめでは、発達障害をDSM-IVとアメリカ公法に準じて、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、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。

出生前にすでに生じている障害では、
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り、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などが顕著な進展を示す例として挙げられた。

乳幼児期に生じる障害では、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。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。学童期以降に生じる障害については、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。

今後の研究の方向性として、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る必要性があること、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ことなどが指摘された。

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。

○ 神経発達障害（分担研究者：竹下研三）

筋ジストロフィー研究のトピックとして、 α -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である、

α -dystroglycanopathy がとりあげられた。近年、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ことが報告された。

3. 基礎研究

神経系に発現する遺伝子研究に関する現状分析の結果、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ことが示された。その中の特徴的なものとして、1. 情報（バイオインフォマティクス）の充実、および高速化、2. 技術的進歩による実験の高速化、高度化、3. 共同研究の活発化、が挙げられた。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ことや、最近の技術革新は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を生んでいることが強調された。このような高い水準を保ちながら、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ことも触れられている。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

きたという。

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。

精神疾患、神経疾患いずれにおいても、その病因や病態を明らかにするために死後脳研究は欠かせない。その研究を推進するリサーチリソースとしてのブレインバンクの確立が望まれている。しかし、そのためには法的問題と倫理的問題を乗り越える必要がある。本研究によってそれらの問題の所在が明らかにされたと思われる。

また、倫理的問題を解決する方法として、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が行われた。本研究によって、その方向性が見出されたことは大きな意義があるものと考えられる。

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 発症脆弱性の解明研究
- ② 病態マーカーによる亜型分類の研究
- ③ 新しい診断法と治療法の開発研究
- ④ ゲノムスキャン関連の遺伝子連鎖研究

○ 気分障害

- ① 形態画像と functional MRI を含めた機能画像を統合した研究
- ② 抗うつ薬の神経保護作用に関する

研究

- ③ 抗うつ薬の投与量の決定や薬剤抵抗性の原因解明などのための、トランスポーターの画像化の臨床応用研究
- ④ 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
- ⑤ 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
- ⑥ 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研究

○ 神経症性障害

- ① 神経症性障害の個体要因および症状形成要因に関する研究
- ② 視床下部・下垂体・副腎皮質系 (HPA系) の異常に関する研究
- ③ 海馬の形態的、機能的異常に関する研究
- ④ 発現機序の解明のための、動物実験に基づく基礎的研究
- ⑤ Bio-psycho-social な包括的研究

○ 児童思春期精神障害

- ① 青少年犯罪の実態と対応に関する研究
- ② アスペルガー症候群に関する疫学・発症・対応法・治療法当の総合的研究
- ③ 児童精神科薬物療法に関する包括的研究
- ④ 自閉症の生物学的および心理社会学的研究
- ⑤ 児童青年精神科医療の確立にむけての総合的研究

○ 高齢者精神障害(痴呆等)

- ① 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研究

- ② 機能画像を用いた脳障害と精神障害との関連についての研究
- ③ 痴呆における行動障害に対する治療・対応法の研究
- ④ 痴呆の初期症状に関する臨床的研究
- ⑤ アルツハイマー病の治療研究—新規薬剤や免疫療法の開発研究

○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

○神経変性疾患

- ① 神経変性疾患の分子遺伝学的研究
- ② 分子病理学的な観点から神経細胞死研究
- ③ 画像研究による脳内システム研究
- ④ 根本的治療法の開発研究

○脳血管性障害

- ① 定位血腫吸引術の確立のための臨床試験
- ② 虚血性脳血管障害の超急性期薬物療法の臨床試験
- ⑤ 動脈硬化性頸動脈狭窄症の外科的治療の有効性と安全性の確立
- ⑥ 脳血管性痴呆の予防薬の臨床試験
- ⑦ 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
- ⑧ 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

も用いた新しいリハビリテーション法の開発研究

○頭部外傷（分担研究者：平川公義）

- ① 薬理的治療の適応に関する研究
- ② 低体温療法の適応に関する研究
- ③ 神経機能回復のための再生医療研究
- ④ molecular imaging の技術の脳外傷研究への応用研究
- ⑤ 広汎性脳損傷に由来する高次機能障害に関する実態把握のための調査研究

○高次脳機能障害

- ① 記憶や情動さらにはこころに関する脳画像研究
- ② 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によるヒトの脳機能研究。
- 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
- ⑤ 脳外傷、脳血管障害の局在と評価法の確立
- ⑥ 感覚刺激の脳内過程の解明

○神経発達障害

- ① ヒトゲノムの脳機能と関係に関する研究
- ② 認知神経科学と前頭葉機能との関連性の研究
- ③ 親の子への無関心が、子供の脳機能に及ぼす影響など虐待による脳障害の研究
- ④ 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
- ⑤ 乳幼児期に刷り込まれる情動行動の脳科学研究
- ⑥ 幼児期コミュニケーション能の発

達に関する研究

- ⑦ 親の心理的安定と脳の発達に関する研究

○筋ジストロフィー

- ① 糖鎖と筋ジストロフィー

3. 基礎的研究

○神経系に発現する遺伝子研究

- ① 網羅的情報を基盤とした、遺伝子相互の関係、蛋白間の相互作用の研究
- ② 情報(バイオインフォマティクス)の充実、および高速化
- ③ 神経疾患や精神疾患の分子基盤に関する研究

○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 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商売する技術開発研究
- ⑤ シナプス伝達とその可塑性のメカニズムの解明研究

○ブレインバンク

- ① ブレインバンク運営の法的および倫理的な問題点の研究
- ② 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・倫理的な問題点の調査研究

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

分担研究者 佐藤光源¹⁾、沼知陽太郎²⁾

1) 東北福祉大学大学院精神医学講座教授

2) 東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野

研究要旨

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ある。本疾患の成因に関与する単一遺伝子は見出されておらず、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。それらと環境因子の相互作用で発症脆弱性が形成されると考えられている。本疾患の高い再発率と症状の慢性化を防ぐためには、発症脆弱性を構成する神経機序の解明が重要である。現在、Carlssonの神経回路不均衡モデルと神経発達仮説（two-hitモデル）を中心に神経画像解析や臨床分子遺伝学的研究が行われ、さらに覚せい剤精神病の逆耐性モデルを用いた獲得脆弱性の研究も進んでいる。神経発達関連蛋白分子としてreelinとDISC1が注目されており、逆耐性モデル動物と統合失調症に共通して線条体におけるDA過剰放出が報告されている。また、統合失調症を対象にした連鎖研究や発症脆弱性関連遺伝子とシナプス可塑性に関する最近の知見を紹介した。さらに診断・治療に有用な生物学的指標を表現型とする分子遺伝学的研究が本疾患の病態解明に重要なことを指摘した。

A. 研究目的

統合失調症は特有の症状群で規定された一つの臨床分類であり、長期持続性の発症脆弱性の解明なくして新たな治療法の開発はない。この発症脆弱性の脳内機構に関する研究の現状を総括し、将来計画に資することを目的とした。

中央医学雑誌で行った。海外文献の検索項目は、schizophrenia, vulnerability, etiology, pathology, genetics, molecular biology, neurophysiology, neuroimage, neurochemistry, neural mechanism などである。

（倫理面への配慮）

文献検索による資料収集であり、個人情報や当事者に不利益が生じることがないように配慮した。

B. 研究方法

過去5年間の関連研究論文を検索した。また、国内・外の文献検索は、Pub Medと

C. 研究成果

1. 疾患概念と発症脆弱性

統合失調症は臨床的分類としては疾患であるが、原因や症状、経過、病理解剖が共通するものを1疾患単位とする病因的立場からすると疾患ではなく、特有の症候群である。国際疾病分類（ICD・10）ではSchneider 一級症状が診断上特徴的な症状として重視され、こうした精神病エピソードは脳に発症脆弱性をもつ個体が有害なライフイベントに直面して代償不全に陥ったとき表出されると考えられている。本疾患の病態生理は、前頭葉・中脳（黒質、腹側被蓋野）－線条体・被殻－視床－大脳皮質を結ぶ Carlsson の神経回路不均衡説（図1）が有力である。視床のフィルター機能は線条体複合で抑制され、過剰な感覚入力が不適切な大脳皮質に伝達されて精神病エピソードを生じる（視床フィルター障害仮説）。統合失調症では、前頭葉皮質から線条体へのグルタミン酸神経系を介した促進機能が低下するか、もしくは中脳 DA 神経系を介した抑制機能が亢進しており、それが視床のフィルター機能の減弱を招いて発症するという仮説である。最近では、この神経回路の機能不均衡にセロトニン神経系を含む他の神経系の関与も報告されている。また、前頭葉皮質の体積減少や錐体細胞棘密度の減少、線条体ドーパミン（DA）神経終末における反応的 DA 過剰遊離、視床の体積やグルタミン酸受容体の減少、視床背内側核-前頭前野の異常などが報告され、神経回路不均衡仮説を支持する成績が蓄積されているのが現状である。

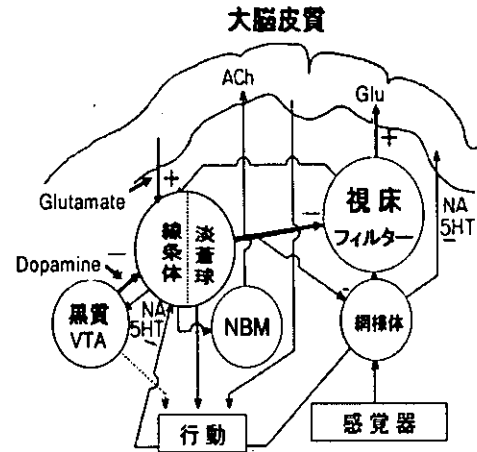


図1 Carlsson の病態モデル

2. 発症脆弱性の神経発達仮説

発症脆弱性の形成過程に関して、神経発達仮説とそれを発展させた two-hit モデルが注目されている。神経発達障害仮説は、統合失調症患者の死後脳に海馬と大脳皮質錐体細胞の体積減少がみられたのが発端で、それは患者脳の神経画像で観察される脳実質の萎縮、灰白質の減少、側脳室の拡大と一致していた。この脳体積減少にはグリオシスがみられていないので、大脳構造が完成した後に感染症や脳梗塞、自己免疫、神経変性などで生じたとは考えにくい。このため、胎生期中期以前の神経発達に障害があるという神経発達障害仮説が提唱された。それから発展した two-hit モデルでは、変異遺伝子または環境因子が胎生期における神経発達を妨げ（first hit）、それが長期にわたって持続し、内分泌や発達上の変化など青年期に遭遇するリスク因子が second hit となって発症に至るというものである。

これは、本疾患が life event に関連して主に青年期に発症することとも符合している。しかしながら、単一で胎生期の神経発達障害をきたす遺伝子は特定されておらず、統合失調症と弱い関与を示す遺伝子群が同定されているだけであり、それらが環境要因との相互作用でどのようにして神経回路網が形成されるのか神経科学的な関心が高まっている。

神経発達に関連した蛋白分子の中で本疾患への関与が示唆されているものに reelin と DISC1 がある。Reelin は胎生期に大脳皮質の神経細胞が層構造を形成するのに必須の細胞外マトリックス蛋白であり、成熟脳では reelin は大脳皮質と海馬の GABA 作動性神経細胞から分泌される。最近、本疾患患者の死後脳で視床背内側部と前頭前野をつなぐ神経回路の異常が報告されているが、前頭前野の GABA 神経細胞の異常に注目した Costa らは同部位に reelin mRNA と蛋白、ならびに reelin 陽性神経細胞数の減少を見出している。さらに reelin 遺伝子に突然変異をもつ reeler マウス（ヘテロ接合体）で大脳皮質ニューロピル密度、大脳皮質第3層錐体細胞の樹状突起棘、大脳皮質グルタミン酸デカルボキシラーゼ（GABA 合成酵素：GAD67）mRNA と蛋白、前頭前野 GAD67 陽性細胞が減少することを見いだし、本疾患患者の死後脳と共通する所見として注目している。reeler マウスでは統合失調症の感覚運動情報処理障害の指標である prepulse inhibition の障害も見出されており、本疾患の有望な動物モデルとされている。

一方では、スコットランドの4世代、87人という精神疾患多発家系で異常が見出された新規蛋白 DISC1 が注目されている。こ

の家系の37人に1、11番染色体の転座(1;11)(p42.1;q14.3)がみられ、転座をもつ29人のうち21人に統合失調症や気分障害の患者がみられたのに対し、転座のない家族には精神疾患が認められていない。さらに転座のない家族の事象関連電位P300が正常であったのに対し、転座のある家族では精神疾患の有無にかかわらずP300振幅が高値であった。この転座に伴い、1番染色体上で切断される遺伝子として *disc1* (disrupted in schizophrenia 1) が同定されている。*disc1* の翻訳蛋白質である DISC1 は854アミノ酸からなり、転座によってC末端側257アミノ酸が欠失する。DISC1のC末端側は NUDEL、dynactin、spectrin などの細胞骨格と関連する分子と相互作用する可能性がある。興味深いことに NUDEL は reelin によって生じる細胞内シグナル伝達系の下流に位置し、神経細胞の移動や神経突起の伸長を調節する。このため上記の多発家系では転座によって DISC1 が NUDEL と結合できなくなって神経発達の異常を生じ、それが P300 異常や精神疾患の発症原因になった可能性もある。

3. ドーパミン仮説と逆耐性現象

覚せい剤の長期乱用で急性精神病エピソードが生じるだけでなく、統合失調症と同様の再発しやすさが形成され、それが長年にわたって持続する（精神病エピソードにみられる逆耐性現象）。これは統合失調症の発症脆弱性を解明するのに有用な動物モデルとして広く受け入れられ、逆耐性に伴ってみられる分子生物学的応答の変化が研究されている。Kajii ら¹³⁾ は逆耐性形成の可否にかかわる二つ生後発達時期でメタンフェタミンに対する脳の遺伝子応答を比較し、

その形成にかかわる転写産物として mrt11 (methamphetamine responsive transcript 1) を検出し、その塩基配列を解析するとともにシナプトゾームに多く産生される Mrt11b が逆耐性の形成と維持に関係することを見いだした。Mrt11b 蛋白はシナプス付近に局在するので、逆耐性形成にかかわる分子カスケードに組み込まれている可能性があり、統合失調症の発症脆弱性の遺伝生物学的指標となりうるのか興味深い。逆耐性は長期持続性の行動感作と行動内容の質的变化で構成されるが、前者には D1 受容体/PKA/phospho-34Thr-DARPP-32、グルタミン酸/NMDA/Cam-KII, Ras/MAPK の3つの分子カスケードが含まれる。また、逆耐性を形成した動物は、異常行動の増強に伴って覚せい剤の DA 放出能が増大し、それが長期持続性の変化であることは 1980 年代に報告されていたが、興味深いことに Laruelle らは未治療の統合失調症患者の線条体でこれと同じ変化を報告している。彼らは線条体後シナプス D2 受容体の占拠率を SPECT で調べ、覚せい剤による線条体の DA 放出量が、統合失調症患者では健常対象者の約 2 倍に上昇していることを見いだした。そして、本疾患では中脳皮質 DA 神経系の機能低下で作業記憶が起こり、大脳皮質から黒質・中脳腹側被蓋野/線条体に至る興奮性アミノ酸神経系の機能障害で線条体における DA 放出亢進を起こすと考察している。そして伊豫らは、覚せい剤精神病患者の PET で線条体 DA トランスポーターの変化を見いだしており。

このほか、逆耐性の形成には DAT と SERT の正常な発現が必須であることが示され、その永続性は cAMP 伝達系を介する記憶の

神経機構が関与することが報告されている。また、逆耐性現象では行動内容の質的变化もみられ、環境との適切な関係の解離を伴う常同行動が注目されているが、覚せい剤と DA 作動薬による線条体での最初期遺伝子の誘導効果がこの常同行動の誘発効果と関連しており、覚せい剤による D1、D2 受容体の同時刺激が必須であることも最近示されている。逆耐性の形成は D1 依存性であり、抗精神病薬の臨床効果は D2 遮断に基づいているが、逆耐性でみられる精神病性の行動表出には D1、D2 両受容体の相互作用が重要と考えられる。また、興奮性アミノ酸神経系は、黒質線条体、中脳辺縁 DA 神経系の細胞体と神経終末の双方に前頭皮質、海馬、扁桃体等から投射し、DA 神経系の機能調節に深く関与している。覚せい剤は中脳腹側被蓋野 DA 神経細胞体で、NMDA 受容体を介した抑制性シナプス後電位を選択的に抑制し、DA 神経系の群発火を引き起こすので、逆耐性形成に伴う DA 神経系の持続的な反応性増強に DA 神経細胞体上の興奮性アミノ酸神経受容体が深く関与することを示唆している。また、コカイン逆耐性を形成したマウス側坐核の shell では、前頭皮質から興奮性アミノ酸神経系の入力を受ける medium spiny neuron 上の AMPA 受容体を介した抑制性シナプス後電位が相対的、持続的に低下しているとの報告がある。コカインが側坐核の興奮性アミノ酸受容体で長期抑制様の変化を引き起こし、これが逆耐性形成に伴う側坐核神経細胞の樹状突起棘の増加などの神経細胞の可塑的变化の原因となる可能性もある。このように、DA と興奮性アミノ酸神経伝達は相互に関与しつつ統合失調症と逆耐性の

病態形成に関わっている可能性が大きい。

4. 発症脆弱性の分子遺伝学—ドーパミン、興奮性アミノ酸神経伝達カスケード

本疾患の原因を分子遺伝学的方法で同定しようとする試みは、統合失調症の遺伝がメンデル形式に従わないことや、表現型として使える特異的な組織病理学的な所見や生物学的指標が乏しいこともあって、決定的な成果が得られないでいた。しかし最近、複数の連鎖研究のメタ解析により、発症脆弱性に関連する染色体領域として 8p、22q、2、3p、5q、6p、11q、13q、20p に再現性が認められている。さらにこれらの領域に存在する複数の遺伝子 (NRG1: 8p11-12、DTNBP: 6p22.3、G72: 13q34、DAAO: 12q24、RGS4: 1q21-22、COMT: 22q1.1、PRODH: 22q11) についても、統合失調症との有意な相関が見出されている。興味深いことに、COMT を除いた上記全ての遺伝子は、興奮性アミノ酸神経伝達に関与する。DAAO は、NMDA 受容体の内在性リガンドである D-セリンの代謝酵素で、G72 は DAAO を活性化すると考えられている。NRG1 の翻訳蛋白質であるニューレグリンは興奮性アミノ酸神経のシナプス小胞に存在し、ErbB 受容体を介して NMDA 受容体の機能や発現を調節することで神経細胞の発達や可塑的变化に関与する。RGS4 は、代謝型興奮性アミノ酸受容体を含んだ G 蛋白共役型受容体の負の調節因子である。DTNBP の翻訳蛋白質であるディスピンディンは前シナプスに局在し、シナプスの形態維持とシグナル伝達に関与する。PRODH は興奮性アミノ酸神経前シナプスに間接的な影響を与えている。このように、興奮性アミノ酸神経系は DA 神経系の機能を調節して逆耐性や統合失調症の病態に関与するだ

けでなく、神経発達や神経の可塑的变化にも重要な役割を果たしている。統合失調症との関連が明らかにされた上記遺伝子群の機能変化が統合失調症の発症脆弱性にどのように関与しているのか、今後の研究が期待される。

一方、細胞遺伝学では統合失調症を併発するまれな遺伝病患者の染色体領域を同定し、その中の病的遺伝子を探る試みがなされている。精神疾患の多発家系で(1:11)(q42.1: q14.3)の平衡転座と候補遺伝子 DISC1、DISC2 についてはすでに述べたが、Velo-cardio-facial 症候群でも 22q11 微小欠損と候補遺伝子 UFDIL、GSCL、COMT、Tbzl などが報告されている。ゲノムワイドな連鎖研究から数万種類の single nucleotides polymorphisms を検索するゲノムスキャン関連の研究や serial analysis of gene expression(SAGE)を用いた病態関連遺伝子の特定は、本疾患の遺伝学的な研究に有用と思われる。

5. 統合失調症の生物学的指標

統合失調症は一つの臨床的分類であり、その成因には異種性がある単一遺伝子の表現型として説明することは難しい。このため、病態生理学的に特定した亜型を分離し、診断・治療に結びつく精神生物学的な研究が必要であろう。つまり、endophenotype となる生物学的指標で特定した統合失調症群の亜型を特定し、その病態に即した成因研究や診断・治療法の開発が必要である。こうした視点から、すでに生物学的指標の研究が進められている。認知課題負荷時にみられる前頭前野の機能低下や異常体験時の脳局所機能の異常を示す fMRI 所見は本疾患の状態指標として期待で

きるし、探索眼球運動の反応的探索スコア、追跡眼球運動、prepulse inhibition、事象関連電位（古典的な P300、ミスマッチ陰性電位と処理陰性電位 NA の振幅、N400 など）は持続性の脆弱性指標として有望である。これらの生物学的指標を phenotype とする関連遺伝子解析も進められており、たとえば、75%を超える疾患特異性と感受性をもつ探索眼球運動の反応的探索スコアでは、22 番染色体長腕の 4 カ所で連鎖が認められている。臨床像から基底障害へ、そして発症脆弱性という基本障害の神経機序の解明に向けて、最新の研究方法を駆使して行われるこれからの精神医学の発展に期待したい。

E. 結論

特有の症状群である統合失調症は、その発症脆弱性の解明が病因研究に他ならない。Carlsson の神経回路に扁桃体を主とする大脳辺縁系を加えた多くの脳部位について多くの研究が行われ、神経回路不均衡モデルを支持する成績が蓄積されつつある。それによると、発症脆弱性には前頭前野からの興奮性アミノ酸神経系の機能低下、もしくは中脳からの DA 神経系の機能亢進が関与し、それが二次的に視床フィルター機能を減弱させ、特有の精神病エピソードが発現すると想定されている。この神経回路不均衡は弱い遺伝子群と環境因子の相互作用で形成され、胎生期や生後の神経発達障害によると理解されている。当面の課題は、① 視床フィルター仮説を含む Carlsson の神経回路不均衡モデルの妥当性の再検討、② 神経発達仮説の妥当性をさらなる検証、③ 病態生理学的に特定した亜型を分離し、診

断・治療に結びつく精神生物学的な臨床研究の推進が急がれる。統合失調症患者を対象にした臨床精神生物学的な研究を促進し、その成果を動物実験を含む神経科学的な手法で詳細に解析するという手順の重要性を改めて推奨したい。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐藤光源、井上新平編著：統合失調症の治療ガイドライン. 医学書院、東京、2004
- 2) 佐藤光源、櫻井映子編著：覚せい剤精神病と麻薬依存. 東北大学出版、仙台、2004
- 3) 佐藤光源：疾患概念・脆弱性仮説、処遇の変化と呼称の変更. 精神医学、特集「統合失調症とは何か」45(6): 572-574, 2003
- 4) 佐藤光源：統合失調症の新命名. 日本臨床、「領域別症候群シリーズ」38:11-14, 2003
- 5) 佐藤光源編著：精神医学. 精神保健福祉士養成講座 1、中央法規、東京、2002
- 6) 佐藤光源：統合失調症の脆弱性モデルと治療計画. 平成 14 年度精神保健指定医講習会テキスト、107-122, 2002

2. 学会発表

- 1) 佐藤光源：統合失調症の病名告知と新たな治療の展開. 第 31 回日本精神科病院協会精神医学会講演 札幌 2003
- 2) 佐藤光源：統合失調症とその発症メカニズム. 日本衛生会、第 45 回精神保健シンポジウム：心の病のメカニズム—科学はここまで明らかにした 大分 2003
- 3) Sato, M: Prospects of psychiatry and

psychiatric care in Japan. 12th WCP

Yokohama, Symposium, Yokohama, 2002

- 4) Sato M. Psychopharmacology algorithm in
Japan. WPA Satelite Symposium Yokohama,
2002

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

分担研究者 三好 功峰 仁明会精神衛生研究所長

研究要旨

高齢者精神障害に関する国内外の研究状況を学会資料及び文献を通じて検討し、将来の研究のあり方について考察した。

A. 研究目的

国内外の高齢者精神障害に係わる研究の現状を展望し、今後の研究のあり方についての検討を行う。

つにおける脳の形態的変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。

B. 研究方法

最近5年間の学会報告や論文を通して研究の現況を明らかとし、今後の研究のあるべき方向について検討した。本研究において倫理的問題は生じていない。

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。

C. 研究結果

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

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。用いられる可能性が広がってきた。また、A β 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 アルツハイマー病ではアミロイド前駆体たんぱく (APP) は、 β -セクレターゼ、 γ -セクレターゼによって切断を受け A β が産生される。 β -セクレターゼは BACE 1 であること、プレセニリンが γ -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 β の主要な分解酵素であるネプリラysin などによる A β 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。

D. 考察

急速な人口の高齢化にともなって、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である。今後の研究において心理面と身体面に対する総合的なアプローチが必要である。

E. 結論

高齢者精神障害 (痴呆等) に関する研究は、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、2) 痴呆性疾患における薬物治療と予防法の確立、3) 痴呆の心理・行動障害に対する薬物療法の早急な確立、4) 神経変性疾患の原因と治療の研究。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koho Miyoshi: New trends in the treatment of dementia. pp. 5-6, *Neuropsychiatry & Cognitive Neuroscience. Special Edition.* 2002
- 2) Yanagihara C, Yasuda M, Maeda K, Miyoshi K, Nishimura Y: Rapidly progressive dementia syndrome associated with a novel four extra repeat mutation in the prion protein gene. *Journal of*

- Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 72, 788-791, 2002
- 3) Matsubara-Tsutui M, Yasuda M, Yamagata H, Nomura T, Taguchi K, Kohara K, Miyoshi K, Miki T: Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia. Am J Med Genet 114(3), 292-298, 2002
- 4) 三好功峰：脳器質性障害と精神鑑定、精神科治療学17巻(5号)、573頁-575頁、2002年
- 5) 三好功峰：高齢者のおもな精神症状、老年精神医学雑誌、13巻(6号)671頁-677頁、2002年
- 6) 三好功峰：老年期の物忘れと痴呆。後期高齢者の医療とケア。別冊総合ケア。59頁-65頁、医歯薬出版、2002年
- 7) 三好功峰：痴呆における行動異常の生物学的・精神病理学的理解。老年精神医学雑誌、13巻(2号)、163頁-168頁、2002年
- 8) 三好功峰：痴呆性疾患の治療方針。神戸医師会雑誌52巻、23頁-29頁、2002年
- 9) 三好功峰：巻頭言。痴呆治療のガイドライン。脳の科学25巻、201頁-204頁、2003年
- 10) 三好功峰：高齢者に特有な病態と症候群。老年精神医学雑誌14巻、1402頁-1408頁、2003年
- 11) 三好功峰：痴呆の評価と診断への合理的なアプローチ(診断手続きの最適化)。痴呆症学(1)。高齢社会と脳科学の進歩。日本臨床61巻、増刊号9、163頁-167頁、2003年
- 12) 三好功峰：痴呆性疾患の治療方針。西宮医師会雑誌8巻、76頁-79頁、2003年
- 13) 三好功峰：孤発性 Alzheimer 病、概念と診断基準。痴呆症学(2)。高齢社会と脳科学の進歩。臨床編-各論。II. 神経変性疾患による痴呆(変性性痴呆)。Alzheimer 病。日本臨床62巻、増刊号1、41-45頁、2004年
- 14) 三好功峰：座談会、アルツハイマー病患者の診断と治療およびケア。Cognition and Dementia. 96頁-105頁。メディカルビュー社 2004年
- 15) 三好功峰：精神医学と神経学の緊密な共同作業は今後も必要である。精神医学56巻、119頁-120頁、2004年)
2. 学会発表
- 1) Miyoshi K: Special Lecture. Recent Trends of the Treatment of Dementia. The 4th International Congress of Neuropsychiatry. Buenos Aires, Septemer 4-7, 2002
- 2) Miyoshi K: Symposium. Neuropsychiatric Aspects of Mental Disorders in Old Age, The 11th

Congress of the International
Psychogeriatric Association. 17-22
August 2003, Chicago, Illinois, USA.
(International
Psychogeriatrics. 15, suppl. 2, 67-68
, 2003)

- 3) Miyoshi K, Morimura Y, Ueki A,
Morita Y : Current Status of the
Elderly with Dementia in Japan The
11th Congress of the International
Psychogeriatric Association. 17-22
August 2003, Chicago, Illinois,
USA. (International
Psychogeriatrics 15 ,suppl. 2, 146,
2003)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

人格障害研究の現状と将来計画に関する研究

分担研究者 浅井昌弘 日本橋学館大学教授

研究要旨

人格障害に関する研究について現在までの文献資料を収集した結果をまとめた。基本的には「人格障害の用語と概念の検討」が重要である。米国精神医学会の「精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-IV-TR）」の日本語版では、“personality disorder”の訳語が「人格障害」から2003年に「パーソナリティ障害」へと変更された。世界精神医学会（WPA）の国際診断評価ガイドラインでは、「患者が持っているパーソナリティなどの良い面に着目して、それを治療やケアに活用すること」を目指す点が注目される。

DSM-IV-TRのパーソナリティ障害分類の問題点には、複数診断（comorbidity）、精神疾患とパーソナリティ障害との連続性や鑑別診断の複雑性がある。人格障害の現在の分類は、ICD-10やDSM-IV-TRのような類型（カテゴリー）的分類であるが、それに対比される次元（ディメンジョン、軸、特性）的 분류の特徴と歴史的成立過程を説明した。クロニンジャーによる素質と性格を含む7因子（次元）の生物-心理-社会的パーソナリティ・モデルとその検査法を述べた。Costa & McCrae とWidiger による5因子（NEOAC）のパーソナリティ・モデルとその検査法（NEO-PI-R、NEO-FFI）を説明した。

パーソナリティ障害の治療では、思春期・青年期の境界性人格障害を中心に多くの研究がある。臨床的には、種々の診療場面においてパーソナリティ特性に配慮することが有用である。今後の課題としては、高齢者の性格に関する問題が重要であり、ICD-11やDSM-Vへの分類改訂の問題もある。パーソナリティに関する研究は生物-心理-社会的な総合的観点から行なうことが望ましく、とくに倫理性とプライバシーの尊重が重要である。

A. 研究目的

人格障害に関する現在までの日本と欧米における諸研究について、種々のデータベースおよび手作業を用いて関連する研究情報を収集する。1990年代以降の精神神経科学領域のものを中心として、人格障害に関係する研究状況の主要な動向やテーマをまとめて把握する。その上で、人格障害研究の現状での問題点を整理し

て、今後の厚生労働行政における研究課題として重点的に取り組むべき事項を検討する。

B. 研究方法

研究資料（和文、欧文）の収集は、精神・神経科学領域を中心にして、人格心理学などの関連領域も含めて行なった。収集方法は、（1）データベースのコン

ピュータ検索（医学中央雑誌、PubMedほか）、（2）インターネットの関連サイトからの資料収集（World Psychiatric Association、Evidence Based Mental Healthなど）、（3）手作業による調査（関連単行本、主要教科書、主要学術雑誌、抄録誌などの目次や索引）によって行なった。

人格障害に関連して取り上げた主要な事項（キーワード）は、次の諸項目とそれに相当する英語である。キーワードには、（1）人格障害、性格障害、（2）病前性格、性格変化、人格変化、併発症、合併症、（3）分類（類型的分類、次元分類）、診断（診断基準）、評価尺度、検査法、（4）治療などがある。収集した資料を、整理して分類し、その中の主要なテーマについて、具体的にまとめて考察した。

（倫理面への配慮）本研究自体は、文献資料の収集とその整理や考察によるものであり、対人的接触やプライバシーの問題には抵触しない。ただし一般的には、「人格障害」に関する実地調査や臨床研究においては、倫理面とプライバシーへの配慮が非常に重要である。

実際の各研究においては、当該施設等の倫理委員会の承認とともに、対象者のインフォームドコンセントを得る必要がある。また、個人情報の秘密保護に配慮し、「人格障害」という名称によって、個人的な欠点のみを指摘する弊害を生じないように留意すべきである。

C. 研究結果

ここには本研究の結果として得られたことを、まとめて詳しく述べ、参考文献54篇と表3点を添付する。

1. 用語と概念

「人格障害」は英語の「personality disorder」の日本語訳であるが、米国精神医学会（APA）のDSM-IV-TR（2000）の日本語版の訳語が、2003年8月発行の「DSM-IV-TR 分類と診断の手引〈新訂版〉」¹⁾ [以下右片括弧付き半角数字は文献番号]および2004年1月発行の「DSM-IV-TR 診断・統計マニュアル〈新訂版〉」²⁾から「パーソナリティ障害」というカタカナに変更された。この〈新訂版〉では、「schizophrenia」に関連する訳語も「統合失調症」などに変更された。その関連用語については「統合失調症圏障害の用語対照表」³⁾がある。「人格障害」という用語や概念については、従来から種々の問題が指摘され批判がなされている。^{37, 39, 50, 51)}

「人格」に関連する用語は多数あり、「人格、パーソナリティ、性格、個性、素質など (personality, character, individuality, temperament)」という言葉の意味内容や相互関係は複雑である。それらの用語は、「特性、特徴、構造、傾向、障害など (type, feature, structure, trait, disorder)」の言葉と組合せて用いられることが多い。言語的な問題も含めて、文化的、時代的、学說的などの要因によって、同じ用語の意味や定義が異なる場合がしばしばある。用語や概念の多様性や複雑性に注意が必要である。大切なことは、「人格障害」という用語や概念を、先入観や偏見をもって欠点を示す病名付けのように用いないことである。「性格」という言葉を用いても、その病理的な面が注目され勝ちなのは不適切であろう。

「パーソナリティの良い面に着目して、