

とき、児童（青年）精神科医療の確立は不可欠であり、緊急な課題である。

## D. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【著書】

山崎晃資：児童精神医学の歴史と特徴、現代児童青年精神医学(山崎晃資ら、編著)、永井書店、pp.3~12、2002

山崎晃資：注意欠陥/多動性障害、現代児童青年精神医学(山崎晃資ら、編著)、永井書店、pp.156~170、2002.

山崎晃資：注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の概念と理解、安田生命社会事業団、pp.35~69、2002

山崎晃資：21世紀の自閉症教育への提言、全国的障害養護学校、自閉症児の教育と支援、東洋館出版、pp.386~387、2002

山崎晃資：最近の調査から見たAD/HD、学校保健の動向、日本学校保健会、pp.85~87、2002

山崎晃資、小石誠二：自閉症、注意欠陥/多動性障害、チックの薬物療法、臨床精神薬理ハンドブック(樋口輝彦、小山 司、神庭重信編)、医学書院、pp.279~291、2003

山崎晃資：統合失調症、強迫性障害、外傷後ストレス障害、摂食障害、睡眠障害、自閉症、注意欠陥/多動性障害、不登校、選択性緘黙、習癖異常、遺尿症、病弱教育Q&A、Part V(西間三、横田雅史編)、ジアース教育新社、pp.124~155、pp.162~194、2003

山崎晃資：AD/HDの評価尺度とその利用法、注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン(上林靖子、斎藤万比古、北 道子編)、じほう、pp.46~54、2003.

#### 【原著】

山崎晃資：AD/HDの子の衝動的な行動を考える、児童心理 第56巻第1号；92~93、2002

山崎晃資：注意欠陥/多動性障害(AD/HD)、精神神経学雑誌 第104巻1号；55~65、2002

山崎晃資：国際的に見た子どものこころの悩み、

毎日ライフ 第34巻第3号；15~17、2002

山崎晃資：これからのLD研究、LD研究第11巻第3号；239~242、2002

山崎晃資、白瀧貞昭、松本英夫 他：自閉症はどこまでわかったか、最新精神医学 第8巻第3号；231~243、2003

山崎晃資：学校保健にかかわる専門相談医のあり方-児童精神科医の立場から-、日本医師会雑誌 第13巻第4号；541~546、2003

山崎晃資：児童青年精神医学の課題と展望、精神神経学雑誌 第104巻第10号；789~801、2002

山崎晃資：AD/HDの薬物療法：課題、精神科治療学 第17巻第2号；179~188、2002

山崎晃資：精神遅滞と精神医学的合併症、別冊日本臨床、領域別症候群シリーズ 第39号；476~479、2003

山崎晃資：自閉症、別冊日本臨床、領域別症候群シリーズ 第39号；517~520、2003

山崎晃資：自閉症の内的世界にどこまで近づけるか、すだちの科学 創刊第1号；120~122、2003

山崎晃資：医師としての期待-医師として自閉症教育に期待すること-、発達の遅れと教育 第558号；7~9、2004

### 2. 学会発表

山崎晃資：21世紀の子ども達へ(記念講演)、第32回全国公立学校難聴・言語障害教育研究協議会全国大会、2003年7月31日、伊香保温泉・ほてる木暮

山崎晃資：いわゆる軽度発達障害-高機能広汎性発達障害、LD、AD/HD、ボーダーライン・チャイルド-(記念講演)、第36回全国情緒障害教育研究協議会、2003年8月28日、苫小牧駒澤大学、

## 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

分担研究者 高橋清久 国立精神・神経センター名誉総長

### 研究要旨

生体リズム、とりわけ視交差上核にその起源をもつ概日リズムの研究の進展は目を見張るばかりである。いわゆる生物時計が視交差上核に存在することが明らかにされたのが、約 30 年ほど前であるが、現在はリズムの生成に関わる時計遺伝子は 11 ケも同定され、その複雑な機構が解き明かされようとしている。さらに、末梢臓器にも同様な時計遺伝子が同定されており、中枢の時計遺伝子の機能と、末梢でのそれとの関連が注目されている。その一方で概日リズム異常が人にも存在すること、その患者のリズム形成機構にいくつかの特性が見出され、時計遺伝子の異常と関連があることも示唆されている。このように生体リズム研究では基礎的な遺伝子とその機能解析研究と、臨床的研究との双方に顕著な進展がみられている。

### A. 研究目的

こころの健康を増進するためには健康的なライフスタイルの確立、すなわち望ましい生活リズムの確立が重要である。とりわけその中でも睡眠の課題は大きい。現在、生体リズムと睡眠に関する研究がどこまで進展しているかを明らかにし、今後どのような課題に取り組むべきかについての提言を行なった。これによってこころの健康科学事業の課題の設定や、当該分野の研究の進展に寄与することを目的とする。

### B. 研究方法

過去 5 年間に出版された主たる論文を通覧し、現在の研究の進展状況を調べた。また、関連学会での活動状況を見て、今後の課題を検討し、専門家と意見を交流した。

最終的には、班会議においてまとめて発表し、提出された意見をふまえて、最終的な報告書とした。

### C. 研究結果

#### (1) 生時計遺伝子の研究の現状

1980 年代にショウジョウバエを用いた研究から Per 遺伝子が同定された。1997 年にマウス及び人でも Per 遺伝子の存在が明らかにされ、さらに 2000 年にはマウスのミュータントから Clock 遺伝子が同定された。それに加えて Bmal1 及び Cry 遺伝子の同定により、哺乳類の時計機構はネガチブ・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に至った。すなわち、mPer の転写は Clock/Bmal1 のヘテ

ロダイマーが、プロモーターの E-Box に結合し、転写を促進する。生成された Per 蛋白は細胞質内でヘテロダイマーを形成し、核内に移行し、核内で mCry 蛋白とネガティブ複合体を形成し、これが、mPer 遺伝子の転写を抑制し、ここにネガティブ・オートフィードバックループが完成される。その後、これらの時計遺伝子に加えて、CKIε, Rev-Erba, Dec1 Dec2 等の遺伝子が同定された。これらの研究により、概日機構は単なるネガティブフィードバック機構というよりも、複雑なネットワークを持った機構という新しい見方が生まれている<sup>1)</sup>。

視交差上核は内因性の生体リズムを制御している。一方で、肝臓、心臓、肺、筋肉などの末梢組織でも概日リズムが存在することが示されている<sup>2)</sup>。これらの末梢組織でも視交差上核と同様な時計遺伝子が認められる。同じ時計遺伝子が視交差上核で発現した後、数時間後に末梢組織で発現している。中枢と末梢のリズムの差は、前者では長期にわたってリズムが持続するのに対して、末梢では数日で消失してしまう。東西飛行と同じ様に明暗サイクルを急激にシフトすると、視交差上核の時計遺伝子のリズムは一日で再同調するが、末梢の時計遺伝子のリズムは数日を要し、要する日数は臓器によって異なると報告されている<sup>3)</sup>。末梢の時計遺伝子の機能は明らかではないが、その機能がリズムの形成のみであるということは考えにくい。むしろ、他の多くの生理的機能に関与しているものと思われる。例えば、放射線により時計遺伝子の機能に異常が起こると腫瘍が発生したという報告は<sup>4)</sup>、時計遺伝子の細胞増殖の正常な

制御が行われなくなったことに由来するのであろう。

さらに繊維芽細胞の培養でも概日リズムが認められた。すなわち 1998 年に Rat-1 繊維芽細胞に血清処理を行うと Per1、Per2 が少なくとも数周期にわたって振動することが示された<sup>5)</sup>。

最近の遺伝子アレイを用いた研究によると、中枢においても末梢においても、これまで知られていた遺伝子以外に多くの遺伝子が発現に概日リズムを示している。その中で概日リズムの形成に中心的な役割を果たしている遺伝子がどれであるか同定する必要がある<sup>6)</sup>。

## (2) 生体リズム異常の研究の現状

生体リズム異常は、体内時計が外界の 24 時間の周期とずれてしまうことにより起こる。その代表的なものは、睡眠相が慢性的に遅れた状態で、患者は午前 2~6 時になるまで入眠できないが、一旦入眠すると睡眠維持は良好で 10~15 時になって起床するといった睡眠相後退症候群 delayed sleep phase syndrome(DSPS)、及び、外界の明暗環境に同調することができず、約 25 時間周期の睡眠・覚醒リズムを示す非 24 時間睡眠覚醒症候群 (non-24-hour Sleep-Wake-syndrome(Non-24)である。

最近の研究によりこれらの患者に特異的と思われる生理的特性が二つ示されている。

Uchiyama ら<sup>7)</sup>は 24 時間の断眠後に超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いて眠気や睡眠のリズムを観察している。健常群では主観的昼間の時間帯に回復睡眠と考えられる睡眠傾向の高まりが 6~8 時間出現した。これは断眠を補うもので恒常維持機

能が作動した結果と考えられる。ところが、DSPS 群 Non-24 群ではこれがみられず、恒常維持機構に何らかの障害があるものと考えられる。そのため、リズム異常者ではリズムがいったん乱れるとその修正がされ難く、慢性的な不全状態に陥ることが多い理由がここにあると思われる。一方、Aoki ら<sup>8)</sup>は夜間の melatonin の光抑制反応は DSPS 群の方が大きいことを認めた<sup>2)</sup>。これは DSPS では体内時計の光過敏性があり、通常であれば位相後退反応を起こさない強さの夜間の人工光によって生体リズム位相の後退が起こっている可能性を示しており、彼らの持つ位相前進の困難性を示唆している。

このようなリズム障害には光療法とメラトニン療法とが試みられている。とりわけ、メラトニンは時差症候群において明らかな有効性が示されており、さらに種々のリズム異常や高齢者の睡眠やリズム障害でその効果が報告されている。最近になって、Mishima ら<sup>9)</sup>は高齢者において日中の高照度光が夜間のメラトニン分泌を促進する効果があることを報告した。この事実は、高齢者の睡眠障害やアルツハイマー患者の夜間の行動異常が光療法によって改善される機構としてメラトニンが関与することを示唆するものであり、興味深い。また、この現象は高照度光が内因性リズムの振幅を増大する例として初めてのものであり、その点からも意義深い発見である。

### (3) 生体リズム異常と遺伝子多型の現状

1999 年に Jones らは睡眠相前進症候群の家系を報告し<sup>11)</sup>、2001 年に Toh らが遺伝子連鎖解析から、hPer2 の点突然変異

によるものであることをつきとめた。<sup>12)</sup>すなわち、hPer2 遺伝子の S662G 変異(662 番目のアミノ酸セリンをグリシンに置換)が起こっており、この変異が CKI  $\epsilon$  によるリン酸化を低下させる結果、睡眠位相の前進が生じたものと考えられる。一方、Ebisawa ら<sup>13)</sup>は DSPS と Non-24 においては、いくつかの遺伝子異常が報告している。すなわち、Non-24 群においてメラトニン 1A 受容体から R54W (アルギニンがトリプトファンに置換されている) および A157V の二つのミスセンス多型を見出した。この多型の出現率は前者で約 3 倍、後者で約 2 倍という結果であった。特に、R54W 多型では、その多型を導入した 1A 受容体 cDNA を培養細胞に発現させると、受容体のメラトニンに対する結合能が変化しており、この受容体の機能変化が Non-24 の発症に関与していることが示唆された。また、Per3 遺伝子を対象に全 21 エクソンについて多型検索を行い、6 ヶのミスセンス多型を見出した。そのうち G647, R1158, P864, 4-repeat のハロタイプが DSPTS 群に正常群の 6~7 倍と有意に高く認められた。V647G 多型は CKI  $\epsilon$  によるリン酸化部位の近傍に存在するため、その変化は CKI  $\epsilon$  による標的部位の認識などに影響し、Per3 蛋白のリン酸化が変化するのではないかと推測される。

Katzenberg ら<sup>14)</sup>は、DNA データーベースに登録されている Clock 遺伝子断片の比較により、3' 非翻訳上にある T3111C 多型(チミンがシトシンに変化)を見出した。この多型を正常被験者で調べたところ、T3111C 多型をもつ被験者は、もたない人

に比べ、夜型傾向の人が多かったという結果が得られた。Ebiswawa ら<sup>15)</sup>もこの多型をリズム異常で調べているが、DSPS 群では、T3111C 多型をもつ者が正常群と比べて有意に低かった。DSPS は極端な夜型であり、Katzenberg らの所見とは逆の結果である。おそらく DSPS の成因には多くの要因があると思われるので、一つの因子を取上げると一見矛盾する結果が出ても不思議はないであろう。

## 2. 睡眠とその異常に関する研究の現状

睡眠研究は多岐にわたっているが、中でも進展の著しい研究を取り上げる。睡眠の分子生物学的研究では、プロスタグランジン D<sub>2</sub> に関する研究の進展が顕著であり、睡眠惹起機構の詳細が明らかにされつつある。一方、人を対象とした研究の中で特筆すべきは脳の画像研究であろう。睡眠中の脳血流変化をとらえて、各睡眠段階における脳の機能の局在が明らかにされ、睡眠惹起の脳内機序の解明が進んだ。さらに薬剤の影響も可視化することに成功し、睡眠薬の作用機序の解明が一挙に進展した。

一方、睡眠障害についてはナルコレプシーとオレキシンの関係が示されたことが画期的である。ナルコレプシーの本態は長いこと不明のままであったが、オレキシンが重要な役割を演じていることが明らかにされ、病因解明と治療法の開発を進める大きな手がかりが得られた。

### (1) 睡眠の分子生物学的研究の現状

早石ら<sup>16)</sup>は PGD<sub>2</sub> の中枢神経系における機能を明らかにする目的で、ラットやサルを用いて脳室内に注入したところ、生理

的睡眠と区別し難い睡眠を惹起することを観察した。PGD<sub>2</sub> の効果は用量依存性であり、数ピコモル/分 (pmol/min) 程度の微量でも有効である。PGDS の特異的な阻害剤である 4 価のセレン化合物を脳室内に注入して酵素の働きを止めると、睡眠量は次第に減少し、約 2 時間で完全不眠の状態になり注入を中止すると睡眠は可逆的に回復する。現在、PGD<sub>2</sub> はおそらくヒトおよび哺乳動物の内在性の睡眠物質であり、PGE<sub>2</sub> は覚醒物質であることが結論されている。

PGD<sub>2</sub> を生合成している酵素 PGDS は脳の実質にはほとんど存在せず、脳膜や脈絡叢に存在し、しかも分泌型の蛋白であり、生成物の PGD<sub>2</sub> とともに脳脊髄夜中に分泌される。PGD<sub>2</sub> は、前脳基底郷の PGD 受容体に結合し、そこで発信された信号はアデノシンによって脳実質内に伝達され、アデノシン A<sub>2</sub> 受容体を介して VLPO (腹外側視索前野) に存在する睡眠ニューロンを活性化する。VLPO は GABA、あるいは galanin 系の神経支配を通じて、古くから覚醒中枢と考えられている後部視床下部の: 結節乳頭核の覚醒ニューロンを抑制し、睡眠と覚醒が回転シーソー式により調節されるという作業仮説が提出された。<sup>17)</sup>

ついで早石らは遺伝子工学を用いて遺伝子欠損(ノックアウト、EO)マウスや遺伝子過剰発現(トランスジェニック TG)マウスを作製し、従来から用いられている生理学、薬理学、形態学、生化学、分子生物学的なアプローチと併用して、丸こと動物を自然の状態を観察した。

ヒトの PGD 遺伝子を過剰発現させた TG マウスの 24 時間の睡眠・覚醒パターン

は、野生型マウスのそれとほとんど差がなかったが、尻尾の末端をはさみで切断したところ、TG マウスでは急激で著明なノンレム睡眠の増加が観察された。TG マウスの脳内 PGD2 量は尻尾を切断すると同時に急激に増加し、3 時間を頂点として数十倍の著明な上昇がみられた。この実験結果から PGDS の遺伝子と PGD2 はノンレム睡眠の恒常維持調節に関わる特異的な作用を示すことが明らかになった。<sup>18)</sup>

LPGDS KO マウスでも基本的な睡眠・覚醒のパターンは WT マウスとほとんど区別され難い。しかし断眠実験を行うと WT マウスのノンレム睡眠に著明なリバウンドが観察されるが、KO マウスではノンレム睡眠のリバウンドはきわめて微弱であり、レム睡眠は WT マウスとほとんど差がない。すなわち、断眠後のノンレム睡眠のリバウンドが KO マウスでは特異的に減少している。この結果は先に述べた結果と相まって LPGDS によって作られる脳内の PGD2 はノンレム睡眠の恒常性維持に主役を演じていることを示している。

オレキシンを脳内に投与すると覚醒を誘起する。ラットの後視床下部の覚醒中枢と考えられる TMN に直接オレキシン A を投与すると、ノンレムおよびレム睡眠がともに減少し、覚醒時間が著明に増加する。また、中央視索前野や前頭葉中に放出されるヒスタミンの放出が著明に増加した。ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体 KO マウスにオレキシンを投与したところ WT マウスとはまったく異なり、オレキシンの覚醒効果は認められない。オレキシンの覚醒作用は H<sub>1</sub> 受容体を介するヒスタミン系によるものと考え

られるが、オレキシン系や H<sub>1</sub>RKO マウスにおいても 24 時間の睡眠・覚醒パターンは WT マウスとほとんど変わらないことは、PGD 系の遺伝子操作マウスと同格であり、基本的な重要な問題を残している。<sup>19)</sup>

## (2) 画像研究の現状

睡眠中の脳血流量をとらえる研究は 1990 年代から始められた画期的なものである。睡眠の各段階で脳のどの部位が活動しているかが確認できる。最近、この方法を利用して、Kajimura ら<sup>20)</sup>は代表的な睡眠薬であるトリアゾラムの投与により NREM 睡眠中に前脳基底部と扁桃体コンプレックスの血流が低下することを報告している。このデータはトリアゾラムが他の覚醒系よりも主として前脳基底部に強く作用することを示している。したがって、ベンゾジアゼピンの催眠効果はおそらく前脳基底部の覚醒調整機構の抑制によってもたらされているのであろう。このグループはさきに人の深い NREM 睡眠中に前脳基底部が抑制されることを示したが<sup>21)</sup>、それと一致する所見である。このことから前脳基底部の抑制が NREM 睡眠ネットワークに組み込まれているのであろう。さらに、トリアゾラムが NREM 睡眠中に不安や情動を支配する扁桃体コンプレックスを抑制することは抗不安作用が催眠作用と関連していることを示唆している。

トリアゾラムを含む大多数のベンゾジアゼピンは脳波と睡眠段階の変化をもたらす。睡眠潜時を短縮し、夜間覚醒を減少させる。その一方で徐波睡眠と REM 睡眠を減少させる。このようにベンゾジアゼピンは矛盾した効果を持つ謎の多い物質であるが、こ

のような作用を説明することはまだ出来ない。前脳基底部には睡眠中に活性化されるニューロンと覚醒時に活性化されるニューロンとがある。そのために矛盾した結果が得られるのかもしれない。睡眠中に活性化されるニューロンは徐波睡眠を誘導するから、この部位全体が抑制されることは睡眠を促進するが徐波睡眠を抑制するという現象を引き起こしているのかもしれない。

その他、トリアゾラムによって左側の上側頭回、前中心回、上前頭回、上頭頂回などの皮質領域も抑制される。脳血流の片側性の変化は短時間作用型のミダゾラムによっても生じることが報告されている。すなわち、用量依存的に左側の前頭前野の血流が低下していたという。左側の皮質がベンゾジアゼピンに対する感受性がより高いと思われる。

### (3) ナルコレプシーとオレキシンの現状

1999年に二つのグループから同時にナルコレプシーモデル動物の遺伝子解析の結果が報告された<sup>21) 22)</sup>。オレキシン受容体をノックアウトしたマウスに脱力発作様行動が見られることと、脱力発作の認められていた犬の遺伝子連鎖解析によってハイポクレチン2受容体の変異があったという報告である。これによって、オレキシンがナルコレプシーの成因と密接な関係があることが想定された。程なくナルコレプシー患者の脳脊髄液中のオレキシン量が低下していることが報告された。しかし、ナルコレプシー患者のオレキシン関連遺伝子の解析では変異や多型の異常などは殆ど認められていない。一方、ナルコレプシー患者の死後脳の解析ではオレキシンニューロンの85

～95%の減少が認められている。オレキシンニューロンと共存しているMCHニューロンは正常である。したがって、この減少はオレキシンニューロンに特異的な変化である。オレキシン細胞周辺にグリオースが認められることから、変性過程が生じていると考えられる。彼らは最近になって、オレキシンニューロン軸索の減少とグリオースは軸索と、オレキシン2受容体が多い部位に特徴的であると報告している。このことはナルコレプシーにおけるオレキシン機能の低下は細胞毒あるいは免疫反応によるオレキシン2受容体の損傷によるものと考えられる。

髄液中のオレキシンの低下はHLADR2ポジティブで脱力発作を伴うものだけに特異的であるという主張がある。その一方、特発性過眠症患者や強直性ジストロフィー患者でも髄液中のオレキシンが低下しているという報告もある。ナルコレプシーの血清中のオレキシン低値については一定した所見が得られていない。

オレキシンは睡眠・覚醒の調節のみならず、代謝や内分泌系への広範な作用を有している。ナルコレプシーではレプチンの低下があり、3分の1に見られる肥満もオレキシン-レプチン系と関連したものと推測されている。

### E. 結論

時計の発振機構はネガティブ・オートフィードバック機構である。しかし、その機構は従来から予測されていたような単純なものではない。Per遺伝子を中心としたフィードバック機構だけではなく、

Ckel, Rev-Erb, Dec 等の遺伝子が独自のフィードバック機構をもち、それが相互に作用しあって、概日リズムを刻んでいることが分かってきた。それぞれの系は単独では6時間程度の短い周期であるが、相互作用により概日リズムを呈する。このことはさらに短い周期の時計遺伝子が概日リズムの形成に関与している可能性を示唆している。また、マイクロアレイで解析すると、時刻により異なる発現を示す遺伝子が極めて多数みついている。それらの遺伝子発現には周期性があると思われるが、このうち少なくとも一部は概日リズムの発振体として作用している遺伝子、すなわち時計遺伝子であろう。今後、さらに新たな時計遺伝子が同定され、それらがどのような相互作用を持っているかを解明することが大きな課題である。

また、多くの時計遺伝子が同定されると、その多型が個人のリズムを規定している可能性が出てくる。それがある程度解明されれば、個人個人のリズムのタイプが同定できて、各個人に適した効率的な睡眠方法を選択することが可能になる。また、交代勤務への適否など職業の選択にも参考になるものと思われる。

これまでに多くの睡眠調整物質が同定されているが、PGD2 や E2 は特に注目される物質である。これらの物質による睡眠・覚醒調節の分子機構や関連する神経回路の解明は将来睡眠障害や異常の診断法、治療法、予防法等の開発に多くの貢献をするであろう。特に、新しい睡眠薬の開発にもっとも期待が持てる。内因性の物質であるから、自然睡眠に近い効果が期待でき、かつ

副作用の少ない睡眠薬の開発につながるものと思われる。ただ経口投薬の場合には果たして脳血液関門を通過し得るか否かが重要な課題となろう。また、PGDS を阻害し、覚醒度をたかめる、すなわち眠気を解消する薬剤の開発にも期待が持てる。特に近年過眠症が増加しており、その治療に効果を発揮するであろう。このような薬剤開発への努力が大きな課題であろう。

これら睡眠・覚醒調節の分子レベルでの研究によって、PGD2, E2, オレキシン, ヒスタミン等の新しい睡眠・覚醒物質の作用機構が徐々に解明されており、また睡眠覚醒に関与する神経回路網の同定も進んでいる。しかし、まだその詳細な機構については今後の解明に待たざるを得ない状況であり、さらなる学際的な協同研究が必要であろう。

画像解析研究は多くの重要な知見をもたらしたが、まだまだ解像力は低く、微細な部位の関与については不明のままである。今後、さらに新しい手法を開発し、細かい部位の解析につとめる必要がある。睡眠薬の作用部位の研究は興味深い、まだ対象となった薬剤が少なく、被験者の数も充分ではない。しかし、画像解析による責任脳部位の同定法は不眠症など発症機構が不明な疾患の解析に新たな手法を提供してくれるかもしれない。

ナルコレプシーとオレキシンの関連が示唆されたのは睡眠研究の画期的な進展である。ただ、オレキシンがナルコレプシーの脱力発作を誘発する機構については、殆ど不明であり、今後解析を進める必要がある。それらの研究を通じて、ナルコレプシーの治療法や予防法が開発がなされるであろう。



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所油研の取得状況

なし

参考文献

1. Roenneberg T, Mellow M : The network of time: understanding the molecular circadian system. *Current Biology* : 198-207,2003
2. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Takahashi R-I, Ueda M, Block GD, Sasaki Y, Menaker M, Tei H : Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* 288 : 682-685, 2000
3. Reddy AB, Fields MD, Maywood ES, Hasting MH : Differential resynchronization of circadian clock gene expression within the suprachiasmatic nuclei of mice subjected to experimental jet lag. *J Neurosci* 22 : 7326-7330, 2002
4. Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee CC : The circadian gene period2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage responses in vivo *Cell* 111: 41-50, 2002
5. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U : A serum shock induces gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell* 93 : 929-937, 1998
6. Panda S, Antoch MP, Millar BH, Su AI, Schook AB, Straume M, Schltz PG, Kay SA, Takahashi JS, Hogenesch JB: Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 109 :307-320, 2002
7. Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, et al : Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 23 : 553-558, 2000
8. Aoki H, Ozeki Y, Yamada N : Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol Int* 18 :2 63-271, 2001
9. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y : Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 129-134, 2001
10. Jones CR, Campbell SS, Zane SE, Cooper F, DeSano A, Murphy PJ. et al : Familiar advanced sleep phase syndrome: A short period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med* 5: 1062-1065, 1999
11. Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinz WA, Virshup D et al : An hPer2 phosphorylation site mutation in familiar advanced sleep phase syndrome. *Science* 291: 1040-1043,

- 2001
12. Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, et al : Association of structural polymorphisms in the human period 3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Rep* 2 : 342-346, 2001
  13. Katzenberg D, Young T, Finn L, Lim L, King DP, Takahashi JS, Mignot A. Clock polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep* 21:569-76, 1998
  14. Hayaishi O et al: Sleep-wake regulation by prostaglandins D2 and E2. *J Biol Chem* 263:14593-14596, 1988
  15. 早石修 : 睡眠・覚醒調節の分子機構に関する研究  
杉田秀夫、高橋清久編  
「脳科学研究の現状と課題」.じほう pp218 2003
  16. Hayaishi O : Molecular genetic studies on sleep-wake regulation – with special emphasis on the prostaglandin D2 system. *J Appl Physiol* 92 : 863-868, 2002
  17. Kajimura N, Uchiyama M, Nakajima T, Sekimoto M, Imabayashi E, Uema T, Takahashi K : Benzodiazepine hypnotic deactivated basal forebrain and amygdala during sleep in normal humans: A placebo-controlled H215 O PET study.  
*Am J Psychiatry* (in press)
  18. Chemelli RM, Willi JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xion Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M : Narcolepsy in Orexin knock out mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98 : 437-51, 1999
  19. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Roers W, Lin X, Qiu X de Jon P, Nishino S, Mignot E : The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98: 365-76, 1999
  20. Overeem S, Scammell TE, Lammers GJ : Hypocretin/orexin and sleep: implication for the pathophysiology and diagnosis of narcolepsy. *Curr Opin Neurol* 15 : 739-45, 2002
  21. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel J M. : Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 27: 469-74, 2000
  22. Thannickal TC, Siegel J M, Nienhuis R, Moore RY : Pattern of hypocretin (orexin) soma and axon loss, and gliosis, in human narcolepsy. *Brain Pathol* 13 : 340-51, 2003

## 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

分担研究者 金澤一郎 国立精神・神経センター総長

### 研究要旨

神経変性疾患には、アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとして多くの種類があり、その全てが原因不明のままである。近年の分子遺伝学の驚異的な進展によって、原因遺伝子が判明した神経変性疾患も多いが、遺伝子が分かっただけでその病気自体が分かったことにはならない。しかし、遺伝子が判明したことによって、治療への道が開けたものもある。本研究では、こうした多くの神経変性疾患の研究の進展をサーヴェイした上で、これまで陽があまり当たっていなかったジストニアについての班研究の立ち上げに参画した。また自らはハンチントン病の遺伝子治療開発研究を行なった。

### A. 研究目的

本研究の目的は、神経変性疾患の研究の現状を広く把握し、我が国のこの方面での研究を推進するための基礎資料を作成することである。また、同時に自らも神経変性疾患の病態解明・治療法開発に参画する。

### B. 研究方法

日本神経学会、日本神経科学会など、関連領域での総会での演題、あるいはアド・ホックに開催されるシンポジウムのテーマ、あるいは関連雑誌の特集テーマなどあらゆるメディアにおける神経変性疾患関連の研究をできるだけ広くサーチした。また、私が審査した多くの競争的資金への応募申請のなかで、優れた提案もこうした情報の一つとみなして考慮にいった。

一方、私自身の研究については、永年にならなってきたハンチントン病の遺伝子発現抑制による治療法の開発には、siRNAによる方法を用いることにした。

### C. 研究成果

まず、神経変性疾患に関する最近の動向については、難治性疾患に対する特定疾患調査研究治療事業をはじめとして他の事業でも取り上げられておらず、患者の数が一定以上ある神経変性疾患に、ジストニアがあることを見出した。そこで、当センターで行なう精神・神経疾患研究委託費の一部を用いて、ジストニアの病態と治療に関する研究班を立ち上げた。そのなかで、これまで混沌としていたジストニアの定義および分類を班として明確化することができた。そして、これに基づいて全国的な実態調査がこれから行なわれることになった。なお、ジストニアの定義については私案を提出しており、これが我が国での共通定義となる可能性が高い。その骨子は、従来特に米国ではジストニアの本質は、比較的緩徐な不随意運動であるという認識であるのに対して、私案では異常な筋収縮に基づく異常姿勢あるいは異常肢位こそが本質であることを様々な理由から提起していることにある。

一方、私自身のハンチントン病研究については、本疾患がCAGリピートの異常伸長によって起こり、線条体の神経細胞死はそれによって生じる異常な長さのグルタミン鎖を有する異常な蛋白の存在そのものによることが判明したことを受けて、この遺伝子の発現そのものを抑制することにより治療への道を開こうとした。そこで我々はこの遺伝子の転写産物を特異的かつ効率よく分解する分子としてsiRNAをもちいることとし、その設計に成功した。培養細胞においては、このsiRNAの効果は、著しいものがあり、わずか5nmolの微量で極めて強力に抑制することを見出した。今後はsiRNAの効率的なドラッグデリバリシステムの構築が必要である。

#### D. 考察

本研究では、全国的なレベルで神経変性疾患研究を展望し、これから新たに推進すべきものにジストニアがあることを見出し、それを精神・神経疾患研究委託費のなかに研究班を立ち上げ、定義の確立、分類の確定、実態調査の開始、など順調な進展をしている。また、私自身の研究でも、ハンチントン病の根本治療に向けた第一歩を踏み出した。

#### E. 結論

神経変性疾患のうち、ジストニアとハンチントン病に関して研究の進展があった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（論文発表のみ）

1. Li M, Ishikawa K, Toru S, Tomimitsu H, Takashima M, Goto J, Takiyama

Y, Sasaki I, H, Imoto I, Inazawa J, Toda T, Kanazawa I, Mizusawa H. :Physical map and haplotype analysis of 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA) type III in Japan. *J. of Human Genetics* 48:111-118, 2003

2. Yazawa I, Hazeki N, Nakase H, Kanazawa I, Tanaka M. :Histone H3 is aberrantly phosphorylated in glutamine-repeat diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 302:144-149, 2003

3. Kawahara Y, Kwak S, Sun H, Ito K, Hashida H, Aizawa H, Jeong SY, Kanazawa I. :Human spinal motoneurons express low relative abundance of GluR2 mRNA:an implication for excitotoxicity in ALS. *Journal of Neurochemistry* 85:680-689, 2003

4. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, Mizuno Y, Mizuta E, Murata M, Nagatsu T, Nakamura S, Yanagisawa N, Narabayashi H. : A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism and Related Disorders* 9:S31-S41, 2003

5. Ikebe S, Harada T, Hashimoto T, Kanazawa I, Kuno S, Mizuno Y, Mizuta E, Murata M, Nagatsu T, Nakamura S, Takubo H, Yanagisawa N, Narabayashi H. : Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease:a consensus statement of the malignant syndrome research group. *Parkinsonism and Related Disorders* 9:S47-S49, 2003

6. Takahashi Y, Jeong SY, Ogata K, Goto J, Hashida H, Isahara K, Uchiyama Y, Kanazawa I. : Human skeletal muscle calcium channel  $\alpha 1S$  is expressed in the basal ganglia: distinctive expression pattern among L-type  $Ca^{2+}$  channels. *Neuroscience Research* 45:129-137, 2003
7. Kawahara Y, Ito K, Sun H, Kanazawa I, Kwak S. : Low editing efficiency of GluR2 mRNA is associated with a low relative abundance of ADAR2 mRNA in white matter of normal human brain. *European J Neurosci*, 18:23-33, 2003
8. Liu W, Goto J, Wang YL, Murata M, Wada K, Kanazawa I. : Specific inhibition of Huntington's disease gene expression by siRNAs in cultured cells. *Proc Japan Acad* 79 SerB:293-298, 2003
9. Iwata A, Maruyama M, Akagi T, Hashikawa T, Kanazawa I, Tsuji S, Nukina N. Alpha-synuclein degradation by serine protease neurosin : implication for pathogenesis of synucleinopathies. : *Human Molecular Genetics* 12(20):2625-2635, 2004
10. Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S. : Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. *Nature* 427(6977):801, 2004

## 脳血管性障害研究の現状と将来計画に関する研究

分担研究者 柳原武彦 大阪大学名誉教授

### 研究要旨

脳血管障害は世界的にも死亡率が2～3位を占める疾患であり、日常生活に支障を来す後遺症の罹病率も高いことから、脳血管障害を克服する治療法を開発し、それを効果的に施行出来る脳卒中の医療体制を樹立し、しかも医療費の高騰を抑制することは社会的に重要な課題である。本研究では脳血管障害の治療に焦点を絞り、2003年度に国内外の学会と論文で発表された研究報告に基づき、国際的な脳血管障害治療の動向を報告すると共に、日本における将来の課題を提起する。

出血性脳血管障害の治療では、これまで治療指針のなかった未破裂動脈瘤につき欧米で多施設無作為臨床試験が施行され、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独自の調査がなされているが、国際的に納められる手法での調査と結果が期待される。虚血性脳血管障害の治療では、米国についてヨーロッパ連合(EU)でも Tissue plasminogen activator(tPA)の経静脈投与が許可され、超急性期治療の研究は tPA を軸に加速されており、tPA や Prourokinase の経動脈投与、または経静脈投与との併用により治療可能時間の延長が図られ、GPIIb/IIIa モノクローナル抗体である Abciximab も同じ目的で国際的な臨床試験が進められている。一方日本においてははまだ tPA が認可されていないため、血栓溶解薬の国際的な研究の主流からはとり残されている。また日本では独自の急性期治療薬が使われているため、Abciximab のような急性期治療薬の国際的な臨床研究への参加にも障害が存在しており、将来の課題である。近年、虚血性脳血管障害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施行されているが、これら手法の有効性と安全性は大規模臨床試験で確認されていない。このため、米国においては頸動脈内膜剥離術との無作為比較試験が進行中であるが、日本においても独自の臨床試験が必要である。

最近米国において 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展開することが提唱され、現にその認定が始まっている。日本においても、同様の脳卒中センター無しには脳卒中の超急性期・急性期に充分対応することは困難であり、米国と同様に全国的な脳卒中センターを確立し、回復期リハビリテーション施設との円滑な連携をはかることが急務である。

## A. 研究目的

脳血管障害は日本においてのみならず、世界的に見ても死因の第2～3位を占め、しかも生存者に重篤な後遺症が残る頻度が非常に高く、社会的に負担の大きな疾患である。高齢化社会を迎え、高齢そのものが危険因子である脳血管障害に対しては、より一層の病態の研究、治療法の開発、医療体制の充実が急務となっている。本研究では脳血管障害の治療法に焦点を絞り、2003年度に報告された出血性・虚血性脳血管障害の治療に関する臨床試験の成果と日本における将来の課題を検討し、最後に脳血管障害の医療体制に関する国際的な動向と日本における課題を考察する。

## B. 研究方法

本研究は2003年度に開催された国内外の学会で報告された脳血管障害の治療成果に関する情報と、国際的な専門誌に掲載された臨床試験の分析に基づいている。学会としてはInternational Stroke Conference, American Neurological Association, 日本脳卒中学会、日本神経学会などが含まれ、国際的専門誌としてはStroke, Annals of Neurology, New England Journal of Medicine, Lancetなどが含まれる。

## C. 研究結果

2003年度に見られた脳血管障害治療の臨床試験のうち、出血性脳血管障害では未破裂動脈瘤の治療、虚血性脳血管障害では血栓溶解術と抗血小板剤を主体とした臨床試験、脳外科的治療では経皮的血管形成術・ステント留置術と外頸動脈・内頸動脈バイパス術の無作為臨床試験を紹介し、最

後に欧米の新しい脳卒中医療体制の現状を紹介する。

1) 未破裂頭蓋内動脈瘤の治療については、日本では日本独特の脳ドックで動脈瘤が発見されると積極的に外科的治療が行われる傾向があるが、その有効性と安全性に関して無作為臨床試験は行われていない。一方欧米では1998年に多施設後向き調査で、直径5mm以下の未破裂動脈は破裂しにくい、10mm以上のものは破裂する頻度の高いことが示され、2003年には無作為前向き試験で直径7mm以下のものが破裂する可能性が非常に低いことが確認され、破裂する可能性は動脈瘤の位置やくも膜下出血の既往歴などにも左右されることも確認された。脳外科的治療の安全性については、約10%に脳機能障害や死亡例が見られている。現在日本でも独自の調査がなされている。

2) 虚血性脳血管障害超急性期の治療としてTissue plasminogen activator(tPA)の有効性が1995年に報告され、米国では広く治療に使用されており、ヨーロッパ連合(EU)でも2003年に認可された。、欧米の虚血性脳血管障害急性期の治療に関する臨床研究は現在tPAを軸に急速に発展している。血栓溶解薬では、tPAやProurokinaseの経動脈投与、またはtPAの経静脈・経動脈投与の併用により発症後有効時間(time window)を3～6時間に延長する臨床試験が進行している。抗血小板薬による急性期の治療についてはGPIIb/IIIaモノクローナル抗体であるAbciximabの発症5時間以内での有効性が第2相試験で示され、現在国際的な第3相臨床試験が始められている。またマグネシウムの経静脈投

与の成果が期待されていたが、残念ながら第3相臨床試験で発症後6時間以内での有効性は確認されなかった。その他、欧米で第2相臨床試験が進行しているものとしては、ラジカル消去剤である NXY-059 と アストログリア活性化抑制剤である ONO-2506 が挙げられる。

3) 近年日本においても頸部動脈の動脈硬化巣に由来する脳梗塞の増加が指摘されており、欧米と同様に頸動脈内膜剥離術が施行されている。しかし、日本においては多数の症例を手がける医療センターに限られているため、周術期の死亡率・合併症発症率に基づいた安全性が一概に決めがたい。その一方、経皮的血管内手術による血管形成術・ステント留置術の普及に伴い、日本でもこれらの術式が頸動脈狭窄症に施行されはじめているが、欧米においても日本においても信憑性のある無作為臨床試験に基づいた有効性と安全性の確認がなされていない。これを受け、欧米では CREST など、頸動脈内膜剥離術との無作為比較試験がはじめられているが、注目すべき点は血管形成術・ステント留置術の術後合併症と死亡発生率が3%まで低下していることである。頭蓋内外の頸動脈狭窄・閉塞症に対する浅側頭動脈と中大脳動脈枝の吻合(バイパス)術は1980年代の国際的な無作為臨床試験において脳梗塞の再発予防に無効であることが示されて以来、欧米では施行されなくなっているが、日本ではいまだ明確な適応症が決められないまま施行されている。現在日本では SPECT により、米国では PET により症例を選択し、適応症を決める臨床試験が施行されている。

4) tPA による超急性期治療が始められて

から、米国では脳卒中専門の救急センターの必要性が議論され、脳卒中治療室と脳卒中専門の医療チームを擁する脳卒中センターを全国的に展開することが提唱され、実現しはじめている。EU においては、主に亜急性期からリハビリテーションを目的とした脳卒中ユニットが北欧を中心に普及してきているが、tPA による超急性期治療の導入により脳卒中ユニットも変わりつつある。米国においても EU においても、超急性期・急性期治療とリハビリテーションの連携が円滑にされており、維持期のリハビリテーションも確立され、超急性期治療から外来リハビリテーションまでの治療が円滑に進められるシステムが存在する。

#### D. 考察

これまで科学的根拠なしに行われて来た未破裂動脈瘤の治療について、2003年には信憑性のある臨床試験の結果が報告され、将来このデータを軸にして手術適応や手術法などの論議が展開されるものと考えられる。日本においてはこの報告に異議を唱える脳外科医も多いと考えられるが、この報告に反論するには、あくまでも日本独自の信憑性の高い臨床試験に基づいた反論でなければならない。虚血性脳血管障害治療についての臨床試験の現状を見ると、欧米では tPA を軸に急速に展開しているが、日本では tPA の導入が遅れ取り残された感があり、最近急速に進んでいる経皮的血管内手術法の臨床比較試験についても立ち遅れの感が否めない。これらの原因として、日本のみ流通している治療薬が存在すること、外科的な無作為前向き試験に消極的であること、欧米に存在するような臨床試験のシ



システムがまだ始動段階であることなどが考えられるが、日本の患者さんが最新の脳卒中治療法の恩恵に浴するには、関連省庁、医療機関、製薬企業が真摯に考えるべき課題であろう。日本が遅れをとっているのは治療法の開発研究のみではなく、脳卒中の医療体制にあることも指摘されねばならない。米国においては脳卒中治療室など一定の基準を設けた脳卒中センターが全国的に設置されはじめており、EU 主要国でも脳卒中ユニットを整備した病院が脳卒中センターとして指定されている。日本においては脳卒中超急性期・急性期に対応する脳卒中センターを地域毎に設立する動きはまだないが、欧米のようなセンターを全国的に展開し、回復期リハビリテーション施設との連携を強化し、その後の社会的な自立、脳卒中の予防医療を強化することが必要であり、急務であると考えます。

#### E. 結論

2003年度に脳血管障害治療につき新しい動きの見られた主な臨床試験を紹介した。欧米においては頭蓋内未破裂動脈瘤の治療につき無作為前向き臨床試験の結果が報告され、この報告を軸に今後更なる論議が展開されると考えられる。頸動脈狭窄症にたいする経皮的血管形成術・ステント術についても、米国では頸動脈内膜剥離術との無作為比較試験が始められており、血栓溶解薬・抗血小板薬による超急性期・急性期の治療も、欧米ではtPAを軸にして臨床試験が展開されている。残念ながら日本はこれらの臨床試験には参加しておらず、国際的な研究で遅れをとっており、ひいてはこれが日本への最新治療法の導入の妨げになる

可能性も存在する。またその様な治療を的確また安全に行うには、日本においても欧米で展開されつつあるような、地域における脳卒中センターの確立と回復期および維持期のリハビリテーションとの円滑な連携を可能とするシステムの樹立が必要である。

## 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

分担研究者 平川 公義 東京医科歯科大学名誉教授

### 研究要旨

頭部外傷による精神神経障害の研究の現状について調査し、現在進行中の重要な研究課題について、重点的に概説を試みた。今後、進展が期待される研究課題に言及した。

### A. 研究目的

本研究は、第一に、頭部外傷による精神神経障害に関する研究の現状をレビューし、その内容を十分認識した上で、当該領域における今後のこころの健康科学研究のあり方について提言を行うこと、第二に、斯かる研究の現状を踏まえて、こころの健康科学研究応募ないしは参加課題に対して適正な事前・事後評価を行うことを目的とする。本研究において、当該領域における現時点の問題点を把握することは、迅速かつ適切な行政措置の起点となるもので、国際的視野に立って先端研究の動向を探ることは、研究費の効果的投資に役立つ。国として如何なる研究が必要となるかその方向性を示すことが出来るならば、厚生労働行政上、有効な助言となり得る。

### B. 研究方法

脳神経外科および関連領域の有力誌ならびに先端的総合医学誌に掲載された論文、学会情報、学会抄録など日常的に容易に入手できる専門情報のほか、米国国立医学図書館の文献検索システムを利用し、情報の収集を図った。本年度は、現在、進行中の

課題のうちから、幾つかの項目を選択的に取りあげ、論評することとした。先端的研究の今後の発展ならびにその成果ないしは応用の可能性については引き続き観察の対象となる。

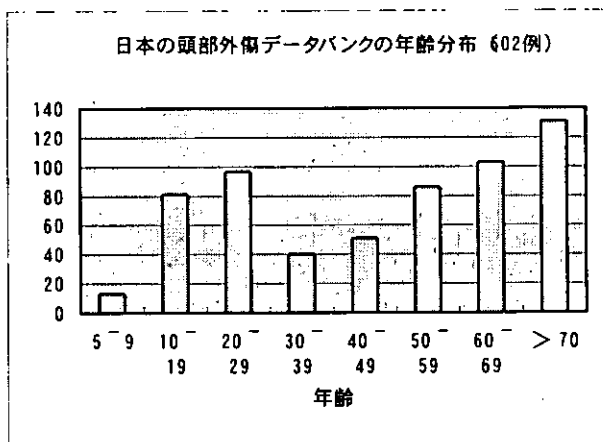
#### （倫理面への配慮）

再生医療の領域では、倫理面への配慮は必須の条件である。とくに幹細胞ないしは胎児組織の応用については、ヒト幹細胞を用いた臨床研究のあり方に関する専門委員会の指針など、国の定める指針に拠る。

### C. 研究結果

頭部外傷データベース： 長らく懸案であった我が国における重症頭部外傷の医学的データが発表された。全国の脳神経外科外傷センター10施設の参加の下に、グラスゴウ昏睡尺度8以上の重症頭部外傷721症例（1002例に拡張したものは年度末までに確定）を解析したものである。我が国の頭部外傷の特徴は、米国の「外傷性昏睡データバンク」（1038例、1991）のデータと比較すると、年齢分布が高年層に偏っていることである。解析の結果、45歳以降の転帰は悪く、死亡率も高いことが判った。従

って、グラスゴウ転帰尺度は、米国の死亡32%、植物14%、良好7%に対して、日本は、51%、6%、15%である。頭部外傷の諸問題を論ずるとき、本邦の頭部外傷の実態に基づいて、障害の分析、研究の方向性、施策のあり方を考えねばならない。



交通事故統計と重症脳外傷： 不慮の事故による死亡のうち、頭部外傷の関与度は高い。交通事故統計によれば、本邦における交通事故数は年々増加し、平成14年には、死傷者数は118万人を数えるに到った。しかし死亡数は、最近10年間、逆に減少しつつあり、その数は最盛期の7割強である。その主因は頭部外傷死の減少による。しかし、なぜ頭部外傷による死亡が減ったかの解析はなされていない。その原因を、行政措置、救急医療網の整備、救急医療の進歩などに求めることは出来る。しかしこれを裏付ける数値的な資料はなく、死亡に代わって、重症脳外傷後遺症が増えたのではないかとの見方も可能である。従って、実態調査が必要となる。

#### 外傷による高次脳機能障害と追跡調査：

重症脳外傷後遺症のうち、最近、「外傷による高次脳機能障害」が注目されている。外

傷による高次脳機能障害とは、瀰慢性脳損傷に伴う認知障害と人格障害を特徴とし、随伴症状として失調症状、片麻痺を伴い、社会生活適応能力を欠くものを指す。大脳局在機能の障害とは異なる概念である。瀰慢性脳損傷は、よく知られているが、その結果として発生する外傷による高次脳機能障害の病態について、初療医には認識がない。退院後も見逃しが多い。従って、比較的「軽快」で退院した場合の障害者の社会復帰の実態については分かっていないし、重症例の場合でさえ不明確である。障害者の確定と社会的脱落による損失を正確に評価しなければならないが、評価法自体も検討が必要である。追跡調査の実施は極めて困難である。この問題は、本年、労災保険における障害等級認定基準が改定されたので、今後、注目を浴びることになる。

脳外傷の治療の開発と足踏み： 日常臨床活動では、超急性期のICU管理下の呼吸循環障害の把握、頭蓋内圧測定、脳循環測定などのモニターと過呼吸、ステロイド、バルビツレート、高浸透圧利尿剤などの使用により、治療成績は向上したと信じられていた。しかしクラスIの証拠を持つ治療成績はなく、治療効果は未だ検証されていない。つまり脳外傷の病態に対応した急性期治療は確立していないことになる。ガイドライン設定が問題となる所以である。

脳損傷の究極は虚血であるとの立場から、神経保護を目指した細胞レベルでの基礎研究は無数にある。神経伝達物質、アラキドン酸、フリーラジカル、サイトカインなどの薬理的検討の結果、効果的な薬物療法を目指して多数の臨床試験が行われたが、成功例はなく、臨床応用は挫折している感

がある。失敗例の解析からは実験計画の組み立て方の反省が行われていることは、昨年すでに指摘した。

低体温療法も、米国での多施設共同研究によって無効であると結論された。しかし研究計画の欠陥が指摘され、低体温療法が有効な亜群の条件は何かを求めて追試は続いている。対象とすべき病態、頭蓋内圧亢進を指標とする是非、低体温治療の導入の速度、深さ、持続などが検討の対象である。低体温の導入により、McIntyreによれば、死亡は19%減少、予後不良は22%減少したという。極度の低体温は適応ではなく、ターゲットは軽度の低体温を目指して、適用条件を如何に設定するかに絞られている。

分子生物学的なアプローチ： この分野は脳外傷の研究領域としては後発の分野である。C-fos など immediate early gene の発現については、脳虚血での実験ですでによく検討されている。脳外傷後の脳の反応には、ヒトにより genetic に差があるようで、Teasdale らによれば、apolipoprotein E- $\epsilon$ 4 (ApoE) allele の有無によって重症度が異なる。ApoE を持つものでは、外傷者の57%が死亡か重度障害となるのに対し、持たないものでは27%と差があった。ApoEのあるものでは、amyloid  $\beta$ -protein 蓄積が早期より起こり、蓄積は4倍高く、将来の認知傷害への危険性が高い。ApoEのないものに比べて、アルツハイマー病発症の危険性は10倍あるという。外傷後には、炎症に関わる遺伝子の発現など、多数の機能の異なる遺伝子が関与するらしい。しかしその機能は必ずしも神経保護の方向には働いてはいない。神経外傷の本質は何かについての細胞レベルでの認識は十分とは云えず、

分子生物学的見地からの検討は今後の課題である。

新しい画像診断技術の応用： 画像診断技術の進歩にも拘わらず、脳外傷に対するMRIの利用については系統的な臨床研究は見当たらない。基本的なMRIの画像診断手法を用いることによって、脳の損傷部位と程度を形態的に把握し、機能と対応させ、病態を確定し、機能予後の可能性を追求する余地は十分にある。急性期の出血性病変の診断には、CTが第一選択であるが、その後の経過に関わる病態解析には、従来の一般的見解と異なり、MRIは欠かすことが出来ない。微細な脳損傷の検出には、MRIシクエンスとして、T2\*, FLAIR, DWI, PWIの諸法があり、さらに神経線維の脱落を追跡するにはAxonography (Tensor 画像)などの技法が有用である。急性期の重症頭部外傷を扱う施設に、これらの先端的画像診断技術が応用出来る環境が整備されることが望ましい。脳外傷による重症度の判別や予後推定を行う上で、病理診断と同様、画像解析による病態解析を欠かすことは出来ない。

分子レベルでの画像診断技術： 最近、PETやMRIなどを用いて、アルツハイマー病の老人斑の検出 (amyloid density の測定) や幹細胞の脳内移植片の追跡を行う試みが注目を集めている。分子レベルの解析手段としても画像診断の技法が応用できるもので、研究手法の選択枝の広がり大きな進歩である。中枢神経機能の再生と幹細胞移植： 機械的手段、薬理学的手法、さらに低体温療法のいずれを以てしても難治の損傷脳の機能を回復させる切り札とは、神経組織の再生ないしは修復である。中枢