

研究者氏名：今田寛睦

研究課題名：自殺と防止対策の実態に関する研究

継続年数：3年

1. 研究成果の概要

本研究の目的は、「自殺」と「防止対策」の実態を明らかにすること、「自殺」の実態把握と分析の方法論を明らかにすること、実態把握の結果をもとに対策を実施する方法論を明らかにすることである。

13年度は、自殺研究の方法論の文献的検討、研究方法を異にする複数の研究を実施し、実態把握の方法論およびその可能性を検討した。

14年度は、実態把握の研究のための概念モデルに基づき主に「自殺」と「予防対策」の実態把握の研究を継続し、その成果を明確にした。また日豪保健福祉協力に基づく日豪の自殺予防対策の比較研究を行った。

15年度は、2年間の研究成果をもとに、自殺の実態、実態把握の方法論をまとめ、都道府県等の行政で自殺防止対策をすすめるためのマニュアルを作成した。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

自殺の研究方法論の分析、検案データの分析、地域保健・地域医療データの分析等から自殺の実態の多面的な分析の方法が明らかになった。

自殺防止対策の実態からは、都道府県における自殺予防対策の実態、Webサイトの分析による研究の方法論等を提示することができた。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

厚生労働省は、自殺防止対策有識者懇談会の報告等をもとに、自殺予防対策に取り組んできた。また平成15年には自殺予防に関連の深い「うつ対策」に取り組み始めたが、本研究の成果は、これらの検討の場において随所に活用された。

本研究をもとに、都道府県等の行政職員を対象とした自殺予防対策マニュアルをまとめたが、このマニュアルは自殺予防対策の普及に大きな効果を発揮すると思われる。

4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

自殺は、生物・心理・社会的要因が複雑に絡み合ったなかで発生するものであり、日本ではまだ緒についたばかりの自殺学の発展には、自殺の実態を多面的に分析できる方法論を明らかにする必要がある。本研究は、自殺の実態と自殺防止対策の推進方法を明らかにすることによって、生物－心理－社会にわたる多面的な情報を必要とする自殺学に、多くの情報を提供する道筋を開いたものである。

研究者氏名：斎藤万比古

研究課題名：児童思春期精神医療・保健・福祉のシステム化に関する研究

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

本研究は、ひきこもりや問題行動など児童思春期の子どもに特有な問題行動伴う心の障害に対する対応の我が国における現状を、主に関連する各専門分野間の連携という観点から分析するとともに、問題出現の早期から諸機関の連携による包括的・連続的な援助を提供できるような対応・連携システムのあり方を検討することが目的である。主任研究者および12名の分担研究者が上記の目的に沿った各々の課題に取り組み、その結果をまとめる形で、主任研究者とその研究協力者による総括研究ワーキング・グループが、「問題行動を示し、その背景に精神疾患を持つ、あるいは持つことが推測され、しかも1機関の介入だけでは対応困難であった児童思春期事例に対する、地域での対応・連携システムの設置・運営に関するガイドライン」の作成に取り組んだ。その結果は、「精神疾患を背景にもつ児童思春期の問題行動に対する対応・連携システムの設置および運営に関するガイドライン」と題して、最終年度の総合研究報告書に掲載することができた。

以下にガイドラインの概要を示す。

(A) 本システムの対象の評価；(1) 本システムが取り扱う対象は、まず主たる問題行動の領域別に反社会的問題行動、非社会的問題行動、家庭内限局性問題行動、自己破壊的問題行動のいずれかに分類される。(2) さらに、これらの問題行動とは独立的に、各事例が虐待及び重大な家庭の問題、発達生涯、発達障害以外の精神疾患の3種類の背景要因を持っているか否かが評価される。(3) これらを実態を総合して各事例の特性を理解する。

(B) 本システムの設置地域の規模；本システムは、都道府県及び政令指定都市に1システムの設置とするのが現実的である。

(C) 本システムの基本構造；本システムは事務局、ケースマネジメント会議、対応主体としての各種専門機関の3種類のモジュールを基本構造として持つべきである。可能なら事務局機能を事務局と分担する運営委員会を含めた4モジュールを備える。事務局は精神保健福祉センターもしくは児童相談所が担うことが現実的である。ケースマネジメント会議は精神保健福祉センター、保健所・保健センター、児童相談所、教育機関、医療機関、警察の6機関が必須である。これに実際に対応してきた機関が適宜加えられる。

(E) 本システムの機能；本システムは、情報統括機能、事例検討機能、処遇決定機能、研修・啓発機能を備えることが望ましい。

(F) 個人情報の保護について；基本的には守秘義務を持つ公的機関の担当者および医師がシステムの主たる構成メンバーであることから、システム機能への参加に当たり、各担当者が個人情報の保護をめぐる誓約書を提出すること、および本人及び保護者の同意を得るよう努力することを前提とする。しかし、これだけでは個人情報保護の問題をクリアしてはいないという法律家の指摘もあるため、さらに慎重な検討が必要である。

(G) 2001年以來の3年間に及ぶ総括および分担研究を基盤に、精神疾患を背景にもつ児童思春期の問題行動に対する包括的な対応・連携システムの設置及び運営に関するガイドラインを作成した。今後その実際の設置及び運営を試みる地域での本ガイドラインの有用性、実用性が検証される必要があるだろう。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

医学研究としては分担研究者による行為障害下位分類に関する研究，虐待経験者の非行に関する研究，発達障害児に関する行為の問題に関する研究等が行われている。また，児童思春期の行為障害等の子どものメンタルヘルスに関与する精神医療・保健・福祉・教育・矯正各機関の連携の実態を調査し，この分野の医療と他機関による地域連携の方法論について検討を行ったが，三年間の研究終了時点では，これらはいずれも中間的な段階の結果しか出ておらず，「行為障害」という疾患概念のわが国の実情に応じた導入のためのガイドラインを作成するという課題が残されている。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

子どもの心の問題，特に一機関では対応困難な問題に対応するための地域の専門機関（精神保健機関，児童福祉機関，教育機関，医療機関，警察等）による対応・連携システムはわが国では未だごく限局された地域にしか存在しない。この児童思春期の子どもに特化した地域システムの設置・運営に関するガイドラインを作成し，システム案を提示することができた。これは未だそのような対応・連携システムを持たない多くの地域に，その設置を行政的に求める際に自治体等に提示する指針として役立つものである。しかしながら，このシステムは実際に運用をしてその機能についてさらに検討を重ね修正を行う実践的研究が今後の課題として残されている。

4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

児童思春期の心の問題に対応できる児童思春期精神医療が未だ十分に普及していない現状を克服し，児童思春期の子どものひきこもりや反抗・非行をはじめとする心の問題や問題行動に対応するために，精神保健機関，児童福祉機関，教育機関，医療機関，警察等が連携して対応するためのシステム案を示すことで，この設置を行政上の課題として具体化することができた。加えて，行為障害の概念のわが国の実情に応じた明確化とそれへの対応法の確立が緊急に求められている現状を示すことができた。

研究者氏名：鹿島晴雄
研究課題名：精神疾患治療ガイドラインの策定等に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>統合失調症、気分障害（うつ病）のエキスパート・コンセンサス・ガイドライン、および電気けいれん療法に関するリコメンデーションを策定した。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</p> <p>エキスパート・コンセンサス・ガイドラインに関しては、調査対象をより広げることが必要と考えている。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</p> <p>新しい治療に関しては、エビデンス・ベースト・ガイドラインの性格も含まれるため、さらに検討を加えて、ガイドラインを策定したい。</p> <p>また策定した際には、修正、変更を行っていく体制作りも必要であろう。</p>
<p>4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか</p> <p>今後の問題があるが、統合失調症と気分障害（うつ病）に関する日本ではじめての、エキスパート・コンセンサス・ガイドラインである。</p>

研究者氏名：車地暁生

研究課題名：自殺予防を目指した新規向精神薬開発に関する研究

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

マウス大脳新皮質では、FG7142 急性投与によって、少なくとも14個の既知遺伝子が、年齢依存的に、その発現量が増加していた。このうち4種類は、拘束ストレスやyohimbine 投与によっても、その発現量が増加し、生後発達過程において形成される抗ストレス応答システムに関与すると考えられた。

一方、老齢マウス(18月齢)に拘束ストレスを負荷すると、上述の4種類の遺伝子のうち、ある1種類の遺伝子はその発現量が変化せず、もう1種類の遺伝子は、その反応が増強していた。従って、加齢によってストレスへの反応性が変化する遺伝子は、老齢者における抗ストレス反応の脆弱性、ひいてはその自殺に関与している可能性がある。

ラット脳シナプトソーム分画へのD-セリンの取り込みは、低親和性であったことから、既知の中性アミノ酸トランスポーターとは異なる分子の介在が考えられた。大脳皮質と線条体では神経細胞を選択的に損傷すると、D-セリンが選択的に低下(-70%)していた。従って、D-セリンの生合成・代謝にはグリア細胞だけではなく介在ニューロンが重要であると考えられた。さらに、D-セリン応答遺伝子である *dser-1* (D-serine responsive transcript-1) (特許申請準備中) および *dser-2* を同定したが、この遺伝子が新規薬物開発の標的になる可能性がある。

インターフェロンを反復投与すると、海馬神経新生が抑制され、interleukin 1が増加していた。また、放射線照射で、海馬神経新生が減弱したが、あるHSP70誘導体物質が、この変化を防止した。この神経新生は、ストレスによっても抑制されることから、interleukin 1受容体拮抗薬やHSP70誘導体物質(特許申請準備中)が、心因性精神障害の予防や治療薬になる可能性がある。

双極性障害患者由来細胞では小胞体(ER)ストレス系の遺伝子群に変化があること、ERストレス反応が患者細胞で低下していること、気分安定薬のうちバルプロ酸のみがATF遺伝子の発現を増加させることで、患者のERストレス反応の低下を改善することを見出し、こういった作用がバルプロ酸の気分安定作用であることがわかった。また、患者由来培養細胞で、薬物スクリーニング法を確立し、特許を取得した。自殺者の死後脳研究から、セロトニン2C受容体遺伝子の転写後のRNA編集の異常がわかり、このRNA編集に影響する薬物が、自殺の予防薬になる可能性がある。

2. 研究成果の自己評価(その医学研究としての評価)

ストレスや不安惹起物質によって、共通して、その発現量が増加する遺伝子は、これまでほとんどわかっていなかった。また、老齢期において、成熟期と比較して、ストレス反応性が大きく変化する遺伝子は、これまでほとんど報告がない。

D-serineの生合成や代謝に関与する分子、ならび調節機構に関するあたらしい知見は、学術的意義が高い。

海馬の神経新生は、精神科領域の神経科学研究におけるトピックスのひとつであるが、うつ症状惹起薬や放射線障害とその予防に関する研究結果は、これまで報告されておらず、うつ病の病態の解明やその治療と予防法を考案する上で重要な知見である。

双極性障害患者由来培養細胞を用いた研究によって、気分安定薬の作用機序だけでなく、この障害のリスクファクターが明らかにされたが、この研究報告はNature Geneticsにも掲載されており卓越した研究である。また、自殺者死後脳におけるセロトニン2C受容体遺伝子の異常は、これまでの研究結果を確認する重要なものである。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

本研究の成果（老齢期の抗ストレス反応の脆弱性に関与する遺伝子、dsr-1 と dsr-2, HSP70 の誘導体）は創薬に結びつく。また、小胞体ストレス反応系を標的とする薬物は確実に新規治療薬となりうる。特許を1件取得し、1件は出願、1件は申請準備中である。

4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

- 1) 脳内の抗ストレス対応システムに、4種類の既知遺伝子に関与することが示唆された。
- 2) 老年期の抗ストレス反応の脆弱性に関与する遺伝子が明らかになった。
- 3) D-セリン応答遺伝子の同定、D-セリンの細胞内取り込み機構や神経細胞ネットワークの関与をあきらかにした。
- 4) 海馬歯状回の神経新生の調節の一端を明らかにし、神経新生障害を予防するあるいは修復する新薬のシードを見いだした。
- 5) 患者由来培養細胞を用いた気分安定薬のスクリーニング系を開発し、気分安定薬バルプロ酸の作用機序を明らかにした。自殺者死後脳におけるセロトニン2C遺伝子のRN編集の変化を同定した。

研究者氏名：神庭重信

研究課題名：うつ病による自殺の予防を目的としたスクリーニングと介入の研究

継続年数：3年

1. 研究成果の概要

本研究では、自殺多発地域における、①自殺のリスクファクターの検討、②うつ病患者の早期発見・早期介入法の検討、③うつ病患者へのいのちの電話での介入、の3方向から研究を進め、自殺者の減少をめざした。秋田県でのリスクファクターの検討からは、これまで言われてきたファクターに加え、高齢過疎地では、同居が独居よりも自殺の可能性が高くなることが判明し、同居老人へも十分な注意を払うことの重要性が明らかとなった。また、青森と宮城で行われたうつ病への地域介入研究では、小規模自治体での介入方法としてある程度普遍化でき、かつ実践的なものを作成することができた。いのちの電話の活用をめぐっては、全国いのちの電話の会が使用できるマニュアルを開発した。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

本研究では、科学的評価の高い基盤研究の進歩が期待されているわけではなく、3万人をゆうに超える自殺を減少させるために、直ちに行動が求められる行政政策に直結した研究であった。その意味で、医学研究としての評価に結びつく結果は少ないが、自殺のリスクファクターを我が国で実際に検討した秋田での疫学研究は評価に値する。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

上述2の理由により、そもそも行政政策に直結した研究が求められていたわけであるが、経験に裏付けられた有効性と実現性をもつ自殺介入方法を立案できたことは、大きな成果であったと思う。

4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

地域介入により、実際に自殺者数の減少をみた。この介入手段は、日本全国の小規模自治体で直ちに実行可能なものである。リスクファクターの検討は、同居老人をハイリスクと定めたことにより、自殺のあらたな事実を浮き彫りにした。いのちの電話のうつ病の早期発見・対応マニュアルは、今後全国のいのちの電話で応用が可能なものとなった。

研究者氏名：

研究課題名：

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

自閉症の療育システムおよび福祉的援助システムは徐々に整えられつつあるが、その恩恵は知的障害を有するものに限られている。明らかな知的障害を伴わない高機能広汎性発達障害（HPDD）およびアスペルガー症候群（AS）は、その特有な神経心理学的特性のために社会生活においてさまざまな軋轢を生じ、誤解を受けていじめられ、追いつめられた形で社会的不適応行動を突発させ、時には犯罪行為に発展してしまうことも希ならずある。本人および家族の苦悩は大きく、時には家庭崩壊に至るケースがあるが、知的障害が明確ではないことから、現行の福祉的援助システムの対象とはなり難い。

そこで、われわれは、福祉政策上、これまでほとんど関心が払われてこなかったHPDDおよびASの人々について、次の4つの分担研究を行い、社会的不適応行動の発生機序を明らかにし、どのような対応が効果的であるのかを検討した。

日本自閉症協会では、これらの研究成果に基づいて「自閉症ガイドブック」（乳幼児編：平成13年、学齢期編：平成15年、思春期編：平成16年）を刊行し、現在、「成人期編」を作成中である。

1) 高機能広汎性発達障害の行動理解と援助に関する研究

HPDDの人々の内的世界を検討するために、長期にわたって継続的にかかわってきた症例についての福祉心理学的な視点による分析を行った。その結果、①HPDDの人々は、対人関係などの社会性の面で困難さを持ちながらも、言語・認知機能の明らかな遅れはない、②早くから特定の事柄に対するこだわりを持ち、そのことから社会的なミスマッチを生じやすい、③高等学校や大学を卒業することができても、社会性の未熟さや対人関係状況の独特なあり方などによって一般就労は困難であり、いじめや仲間はずれの経験を重ねることになる、④自信・自尊心が損なわれ、社会に対する抵抗や反発を増幅させることになり、社会的不適応の状態が固定化する例が少なくない。これらの研究から、表面的にはとらえ難い心理的健康性や人間関係網を初めて見出すことができ、HPDDの人々に関わる援助者のためのガイド・マニュアルの規準を提示することができた。

2) 高機能広汎性発達障害およびアスペルガー症候群の神経心理学的特徴に関する研究

次の5つの研究が行われた。(1)HPDDの精神医学的併存症に関する研究：半構造化面接K-SADS-PL (The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present and Lifetime Version) の日本語版を作成し、それによってHPDDの人々の精神医学的併存症を網羅的にチェックすることが容易となった。さらにK-SADS-PL・日本語版を社会的不適応行動に対する予防的評価にも応用し得ることを明らかにした。(2)HPDDスクリーニング尺度の開発に関する研究：①HPDD群はAD/HD群より小児自閉症評定尺度・東京版（CARS-TV）総得点が有意に高く、全訂版田中ビネー知能検査（TB検査）の「理解」で有意に合格率が低かった。一方、乖離はHPDDとAD/HDに有意差はなく、両者とも対照群より有意に大きかった。②HPDDの早期徴候をとらえるために、4歳未満のHPDD児と精神遅滞合併PDD（MPDD）児で、母親記入の東京自閉行動尺度（TABS）により比較し、また4歳未満の高機能自閉症（HFA）と精神遅滞合併自閉症（MA）児をCARS-TVで比較した。その結果、HPDDはMPDDより記憶などに関係した認知能力の突出はより著明で、常同行動はより目立たず、これらの特徴は、やがてHPDDとなるPDD幼児の早期徴候の可能性がある。③自閉性スペクトル指数（Autism-Spectrum Quotient: AQ）の日本版（AQ-J）を作成し、HPDDは対照群よ

りAQ-J得点が有意に高得点であり、ASカットオフは30点とされた。(3)HPDDの精神病理学的研究：継続的なfollow-upを行っているHPDDの人々の臨床的検討を行い、①10.2%で精神病様症状がみられ、被害念慮・妄想が多く、いじめられ体験に起因すると考えられた、②7.5%に解離性障害が認められ、外傷体験との関連が示唆された、③HPDDの触法行為は、万引き、金銭の持ち出し、恐喝、強制猥褻、ストーカー行為などであった。(4)HPDDにおける自己意識の特性に関する研究：Damon & Hartの自己意識モデルに準じた半構造化面接によって検討し、HPDD児はいわゆる読み、書き、算盤といわれる認知機能は獲得していても、自己を概念として把握する能力に欠損があり、中でも自己のことでありながら、主体としての自己把握が困難であるという根元的困難性を持つことが明らかにされた。(5)HPDDの「一番病」のメカニズムに関する研究：「一番病」に対する療育プログラム（じゃんけんメダル、椅子取りゲーム）を行い、HPDD幼児は限局した興味にとらわれやすく、勝敗の要素に形式的に引きずられる傾向がみられ、「一番病」が生じると、大泣き・憤激・相手への妨害などが集団活動を妨げることが明らかにされ、「一番病」の成立機序から早期療育プログラムのあり方に対する示唆が得られた。

3) 高機能広汎性発達障害の社会的不適応の評価に関する研究

自閉症の福祉的判定基準（案）を作成し、評価者間一致率、福祉的処遇の妥当性、評価結果と障害年金受給状況との関連、療育手帳および障害年金の判定への利用などについての検討がなされた。その結果、次の事柄が明らかにされた。①普及版（B1）は、IQレベルを重視する知的障害の判定法とは異なり、「症状の重症度」、「生活の制限」、「知能の構造的障害」の3尺度によって判定の適切性が確保された。②HPDDでは、療育手帳のサービスが適切とはいえず、サービスの適切さを保障するためには、判定者に対する啓発が必要である。③療育手帳と精神障害者手帳に自閉症特有のニーズにも対応できるサービスをつけるか、「自閉症・発達障害手帳」を作ることが必要である。④高機能を含む自閉症の子ども・青年・成人への福祉的支援は障害の特徴に見合っているとはいえず、知的障害をはじめとする既存の枠組みでは対応することが困難である。今後、行政的に地方分権が強まるにあたって、福祉的支援の質と範囲を保障するためには、適切な判定基準の更なる検討と、その判定に直接関わる者やその関連業務につく者に対する研修や啓発の必要がある。

4) 高機能広汎性発達障害の家族課題に関する研究

HPDDおよびASの本人や家族が抱える問題点を調査し、高機能であるがゆえの生活の困難性が存在することについての認識を高め、すべてのライフ・ステージにおける一貫した医療・教育・福祉・労働の各分野における適切な対応と支援の必要性を検討した。アンケート調査により回答が得られた101ケースについて、自由回答を分析して問題点をより明確にした。その結果、①年齢や知的能力にかかわらず、こだわりやイライラが頻発し、フラッシュバックが日常生活に大きな支障を生じている、②家族は当事者への過大な期待から脱却し、現実を見つめて日常生活の再構築をする必要がある、③知的能力に相応した生活スキルが獲得されていない、④企業のHPDDについての理解が乏しく、些細な出来事をきっかけにトラブルが生じる例が多くみられた、⑤ジョブコーチの配置が必要であるなどのことが明らかになった。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

HPDDおよびASの人々の社会的不適応が注目されているが、その発症機序および精神病理の解明と、支援システムの構築は未だに不明確である。本研究で行われたように、臨床的にかかわりを30年以上にわたって継続的に行ってきた症例を分析し、HPDDおよびASの人々とのグループ活動の中で得られた資料に基づいて神経心理学的および精神病理学的所見を解明しようとした研究は、国際的にも極めて少ない。早期徴候、精神医学的併存症、反社会的行動、「一番病」など、最近、国際的に話題となりつつある諸問題を先駆的に検討し、一定の成果を得たことは高く評価し得る。HPDDの人々にみられる社会的不適応の発症

機序を解明する手がかりが得られたことは、今後の障害児・者医療の在り方を検討するのに多くの示唆を与えるものであり、強度行動障害および反社会的行動の対応にも貴重な情報を提供するものである。本研究で得られた成果が、最近、急速に展開されている HPDD の生物学的研究成果と統合され、治療・教育・療育などに応用される日が近づきつつあることを期待している。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

これからの障害者福祉施策は、当事者の満足感を求めていく福祉サービスの追求に向かっていくものと考えられる。その際、HPDD のように、当事者の困難さが周囲の人々に非常にわかりにくい障害を持つ人々の場合、その内的世界の複雑な問題をも視野に入れた判定・評価基準はますます重要となる。乳幼児期から成人期・老年期までの連続したライフ・ステージを視野に入れた医療・教育・福祉・労働の各分野における適切な対応と支援の必要性が再認識された。とくに、「福祉的判定基準」に関する研究はわが国独自のものであり、HPDD および AS の本人や家族が抱える問題点を調査した結果は、発達障害者支援法の実施に当たって貴重な示唆を与えるものである。発達障害者支援法の成立を目前にした今、極めて時宜を得た研究であり、福祉行政に寄与するところ極めて大であると評価し得る。

4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

有病率の高いことが示唆されながら実態の把握が困難で、治療的対応も確立していない HPDD および AS の人々に関する研究から、HPDD および AS の人々とその家族の現実の社会生活におけるさまざまな「生きにくさ」を明らかにすることができた。HPDD および AS の人々は、家族との関係さえも疎遠になりかねず、否応なく社会的に孤立し、ミスマッチに当事者が悩み傷ついている。このネガティブな被害者の体験が累積されることによって、些細なことを契機にして社会的不適応を引き起こし、反社会的行動に押しやられ、犯罪を犯す結果となることが稀ならずある。このような悪循環を少しでも改善していくためには、本研究で得られたガイド基準を基にした科学的な療育指導システムを整備することと、障害児・者に対する継続的な医療システムの確立が不可欠である。本研究によって得られた新知見を広く社会に啓発し、さらなる学際的研究が積み重ねられることが期待される。

研究者氏名：赤堀文昭

研究課題名：ひきこもり等の精神問題に対する精神的なアプローチに関する研究（動物介在療法及び音楽療法の臨床的な応用）

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

価値観が多様化し、さまざまな状況から社会生活に対応できずに精神問題を抱えひきこもっている人達が増加し大きな社会問題になっている。彼らの援助に関する治療システムや機関はまだ十分整備されていない状況の中で、馬、犬、イルカを用いた（AAT）および音楽療法（MT）プログラムの構築を目指した研究を行った。

社会的ひきこもり者、および重複障害児への馬を用いた動物介在療法（Animal-assisted therapy, AAT）プログラムは、心理的テスト法、股関節の ROM（関節可動域）などを用い、精神的効果および身体的な改善を総合的に測定した結果、馬を用いた AAT で最も重要なことは持続的な活動であることが分かった。また、障害者乗馬に適する馬の選定に際し、木曾馬などの国内在来馬および半血種に対して種々の刺激に対する反応性、振動および行動特性を心電図および加速度解析から評価したところ、いずれの馬種でも調教過程で適切な障害者用乗馬になりえること、またそれぞれの形態学的特性および振動などの身体能力を生かした AAT への有用性が示唆された。

イヌを用いた AAT プログラムは、12～18 歳の社会的ひきこもり者において社会適応スキルの向上、およびこれに伴う日常活動の変化、不安・緊張・ストレスの推移は、犬を介在させることによって明らかな改善傾向を示し、社会的ひきこもり者の SST（Social Skill Training）の向上が明らかになった。

イルカを用いた AAT プログラムにおいては、アスペルガー症候群を呈する 5～17 歳を対象とした血压と心拍数測定では、イルカとの相互作用が対象者の両パラメータを低下させた。また、この対象者に対する聞き取り調査から日常生活の変化を記録した結果、対象者のイルカに対する肯定的感情が明らかとなった。これはプログラムを楽しみ、さらに新規の場所、介在者といった新規の人々から受けるある種のストレスの緩和といった心理的変化効果に関わっているものと思われた。

音楽療法に関する結果として、音楽による気分の変化やリラックス効果を実感した上で、症状のある時に症状の軽減を目的として音楽を聴いた人（73.7%）の 9 割以上の人々が症状の改善を自覚していた。またその際、唾液中コルチゾル値が生体の内的環境の変化を反映し易いことが認められた。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

ひきこもりがちな子どもたちを対象にした予備的な調査において、興味ある結果がある。遊園地に出かけようと誘ってもまったく興味も示さない子どもが、1) 犬と遊ぼうと言えば 10 人中 1～2 人、2) 馬に乗ろうと言えば 10 人中 2～3 人、3) イルカを見に行こうと誘えば 10 人中 5～6 人の子どもが家を出て動くのである。

こうした要因も含めて、さまざまなひきこもり者に対する動物介在療法は従来の医学（西洋医学、東洋医学を問わず）では困難な領域を直接的、間接的に補うものと思われた。さまざまな動物に個有の特性があり、それらの特性を最大限生かした AAT プログラムを構築する必要があると一方、各患者の症状に対する動物の選定が可能になり、目的となる AAT プログラムの構築に大きく貢献できる。特に馬では既存のすべての馬が使用可能であり、それらの身体的特性を生かしたテーラーメイド療法が可能であることが示唆された。

音楽療法は、精神疾患や心身症、あるいは高齢者に対する教育・福祉領域で利用されており、身体・心

理両側面への治療的有用性の高いことが明らかとなった。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

さまざまな状況から社会生活に適応できずにストレスを感じたり、疲労がなかなか回復しにくい人々が増加し、また一方では子供の不登校、引きこもりが増加、さらには社会復帰をめざして統合失調症の患者が病院での入院生活から離れ、グループホームなどで自立を目指している。現在の精神神経科領域の薬物療法には限界があり、統合失調症や児童思春期精神病域の感情鈍麻や引きこもり症状の治療、社会復帰への援助に役立つ療法が模索されている。かかる現況において、動物を用いた介在療法は、医学的な側面のみならず、行政的な側面にも極めて有益であろう。

わが国では、近い将来、高齢者を含め全人口の4分の1以上が、いわゆる「現代医学」では対処できないことになる。このとき、動物介在療法および活動（Animal-assisted activity, AAA）は治療的効果とともに、病気あるいはボケの予防にも有益である。

4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

過去、医学・医療では、予防あるいは治療が困難であった多くの病気、ならびに老化の防止に対して、AAT/AAAは限りない可能性を示した。また、さまざまな動物種を用いたテーラーメイド療法が期待された。

研究者氏名：大川匡子

研究課題名：睡眠障害対応のあり方に関する研究

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

一般住民、企業、教育現場、概日リズム睡眠障害、身体疾患、うつ病患者に対する調査票を作成し、調査を実施した。また視察法のパンフレットの作成も実施・施行・評価を開始した。以上の研究成果から睡眠障害の対応システムをまとめた。まず睡眠についての知識教育の重要性を取り上げ、一般住民、学校生徒、職場勤務者に向けてさまざまな手段、方法を駆使して教育活動を行うことが必要であることが明らかになった。一般住民に対しては市民公開講座、保健所での講話などで保健士、看護師、医師が担当することが適切である。さらに学校生徒に対しては、保健、理科、生物といった教科に教材としてとり入れ教員、看護教員、学校医が担当、職場勤務者については職場内で健康講座を定期的に開催する。睡眠障害者への対応としては睡眠に問題を持つ人は職場、学校、保健所、地域の健康診断などでとり上げられる場合が多い。その場合に適切な調査用紙を用いることにより個人の問題点を把握することが可能となる。さらに個人は学校医、一般医、産業医、保健士に相談、受診することにより睡眠障害についてのアドバイスあるいは専門機関への受診を進められることになる。このような対応システムを円滑に運用するためのネットワークづくりが今後の課題である。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

睡眠障害の疫学調査として一般住民、企業、学校、妊婦、身体疾患患者などさまざまな集団における確実な調査が行われこの成果は大きい。これにより各集団における睡眠障害の実態と今後の対処法が提案された。研究成果はほぼ満足のいくものである。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

健康な社会生活に重要な睡眠との関連を明らかにした。学童、学生、企業労働者、身体疾患を持つ患者たちが心身の健康を保ち病気改善のための介入方法が提案されたことは社会的意義が大きい。また予防的にはそれぞれの集団において早期に睡眠障害を発見するためには本研究班の研究成果としての評価法が役立つ。

4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

これまで本邦では殆ど知られていなかったレストレスレグ症候群の疫学的調査が行われ、これまで放置されていた原因不明の睡眠障害の一つであることが確認された。今後不眠症の診断道程に大きくとり上げられるべきことが判明した。リズム障害を示す患者のなかに本来の生体時計の障害である一次性リズム障害の他に環境要因が大きくまた精神疾患を持つものが半数にもみられることから精神疾患の早期発見にリズム障害として対処することが役立つと考えられた。

新しい睡眠障害対応あり方についての提言は着実に実施されるようになって来た。

研究者氏名：吉田幹晴
研究課題名：デュシェンヌ型及びデュシェンヌ様筋ジストロフィーの分子論的研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>(1) ジストロフィンを含む大きな複合体の中、サルコグリカン小複合体を中心としたジストロフィン結合タンパク質分子の相互結合様式を明らかにし、世界に認められるジストロフィン複合体全体の構造モデルを完成させた。(2) 培養細胞を使ってサルコグリカン複合体の生合成過程を研究し、この複合体独特の形成機構の一端を明らかにした。(3) 2つのサルコグリカン (beta⁻、gamma⁻) 遺伝子ノックアウトマウス、特に前者については世界に先駆けて作成し、その特性を記述した。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)</p> <p>(1) と (3) の研究からサルコグリカノパチーの発症原因がデュシェンヌ型筋ジストロフィーと同様に基底膜と細胞内骨格の結合不全によるものであることを示し、シグナル伝達欠陥説も試みられる中こうした構造欠陥説が筋ジストロフィー発症の大きな要素であることを改めて示した。また (2) により患者筋やモデルマウスで見られる種々の現象を理解する手掛かりを得た。こうした点にこの研究の意義があると思う。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)</p> <p>この研究期間を含めた我々の長年の研究により筋細胞膜周辺の構造欠陥が筋ジストロフィーの主因であることを患者とその家族に理解してもらい、その修復を目指す遺伝子治療が可能であることを説明できたことは大きい成果だと思う。</p>
<p>4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィー遺伝子治療の根拠を提供する基盤研究として大きく貢献した。(3) の研究で作成されたマウスはサルコグリカノパチーのモデル動物となり、海外の研究者に供給して遺伝子治療の実験に使われた。</p>

研究者氏名：水口雅
研究課題名：プログラム神経細胞死の機構と脳発達障害におけるその病態
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>脳発達障害には胎児期の脳形成異常（染色体異常症など）、周生期の脳循環障害、小児期発症の変性疾患などさまざまな疾患が含まれる。本研究は「脳発達障害における神経細胞死に、アポトーシスの機序がどのように関与しているか」を、病理学的・分子生物学的方法で解明した。</p>
<p>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</p> <p>脳発達障害のうち Down 症候群、周生期低酸素性虚血性脳症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)などを主な研究対象として、転写因子、bcl-2 ファミリーを中心にアポトーシス調節に関わる因子を同定し、その発現変動や制御機構を解明した。また脳形成異常や変性疾患の原因遺伝子について、変異遺伝子の培養細胞、マウスへの導入、自然発生変異動物の再評価により実験モデルを確立し、アポトーシスとの関連における機能解析を開始した。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</p> <p>「脳の世紀」を構成する研究のうち、「脳を知る」あるいは「脳を守る」研究は従来、目覚ましい進歩を遂げてきたが、「脳を育む」研究の出足は遅れていた。本研究は「脳を育む」発達神経学的研究に先鞭をつけた。</p>
<p>4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか</p> <p>脳発達障害には多彩な疾患が含まれ、全体としての患者数はきわめて多い。その多くが知的障害や運動麻痺などの心身障害をきたし、患者本人の QOL 低下のみならず、社会・経済的負荷も大きい。本研究はこれらの多くの疾患に共通する病態を解明し、実験モデルを確立することにより、神経細胞死予防による治療法開発に道を拓いた。</p>

研究者氏名：水澤英洋

研究課題名：神経疾患の克服に関する研究(Caチャンネル異常による小脳失調症の発症機序の解明)

継続年数：3年

1. 研究成果の概要

1) SCA6は、臨床的にも小脳症候以外の症候はまれであり、神経病理学的にも小脳プルキンエ細胞のほぼ選択的な障害を特徴としている。2) 変異蛋白の発現は他のCAGリピート病と異なり、ユビキチン化核内封入体ではなく細胞質内封入体として存在すると思われる。3) SCA6における $\alpha 1A$ -Caチャンネル遺伝子のCAGリピートの異常伸長は、他のCAGリピート病と異なり脳の各部位できわめて安定である。4) ヒト脳におけるmRNAの発現も広汎にみられるが、プルキンエ細胞に格段に多く、その選択的障害を説明するものと思われる。5) 変異 $\alpha 1A$ -Caチャンネル遺伝子を導入したHEK細胞において、6) 表現促進現象が顕著でない、CAGリピート数が正常でも小さく、また異常伸長の程度も小さい、CAGリピート数が世代間でも同一個体内の各部位間でもきわめて安定である、核内封入体がみられず細胞質内封入体のみみられるなど、SCA6は他のCAGリピート病とは異なる特徴を有する。したがって、SCA6の発症機序が他のCAGリピート病と同じかどうかには係わらず、現在、他のCAGリピート病で議論されている核内封入体の意義など多くの問題について新しい視点を与えるものと期待される。7) 本邦の遺伝性皮質性小脳萎縮症のSCA6以外の残りの約半数を占めるnon-SCA6の大部分は、第16番染色体上にあり新しい遺伝子座に連鎖するものと推定される。これにより本邦のほとんどの脊髄小脳変性症の原因遺伝子あるいは遺伝子座が判明したことになる。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

SCA6の臨床症候を明らかにしポリグルタミン病ながら表現促進現象はほとんど見られないことを示した。2種類もの特異的封入体の発見により本邦の遺伝性脊髄小脳変性症で最も高頻度なものに属するSCA6の病理学的確定診断をい可能にするとともに、ほぼ純粋にプルキンエ細胞のみが障害されるSCA6の発症機序解明が進み、他の小脳障害も含めた治療法開発に貢献した。CAGリピート病あるいはポリグルタミン病の中で最も短いリピート数であり、ポリグルタミン病の多様性を示すとともにSCA6の発症機序こそがその本態である可能性を示した。これらは斯界の一流誌に発表され医学研究として高く評価されている。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

SCA6はジョセフ病と並んで本邦の遺伝性脊髄小脳変性症で最も高頻度であり、その克服は大きな社会的課題であり、本厚生科学研究事業における我々の研究は難治疾患の克服という行政的観点からも高く評価される。実際に、主任研究者は脊髄小脳変性症の患者さんの会の顧問として、最新の研究成果を含めて専門的視点から医療福祉の向上に努力している。

4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

- 1) SCA6の臨床的特徴を初めて明らかにして臨床診断、治療法の開発に貢献した。
- 2) SCA6の神経病理所見を初めて分子レベルで明らかにし確定診断を可能にした。
- 3) 2種類の疾患特異的なプルキンエ細胞細胞質内封入体を発見し、プルキンエ細胞の疾患であることやポリグルタミン病としては核内封入体のない特異的なものであることを明らかにした。
- 4) SCA6におけるCaチャンネル機能異常を明らかにした。
- 5) SCA6とほとんど同じ臨床症候を呈し原因遺伝子の異なる頻度の多い常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症を同定した（第16染色体連鎖型皮質性小脳萎縮症）。

研究者氏名：樋口輝彦

研究課題名：うつ病の発症機序と治癒機転の分子生物学的研究

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

うつ病ではストレスに対する情動調節系の正常な適応・馴化が破綻していると考えられ、抗うつ薬は PKA-CREB 系などの情報伝達系を介してストレス応答蛋白質群（抗うつ薬関連遺伝子産物）の発現を変化させストレス適応性を回復させると推測された。また、細胞内情報伝達系分子の変動を検討したところ、うつ病死後脳では AC 活性・PKA 活性の低下、リン酸化 CREB の減少と代償的と思われる PLC 活性と細胞内 Ca^{2+} 動員の増強が生じていることを明らかとした。抗うつ薬投与は神経内の上記の変化の多くを補正する方向に作用すると思われる。一方、抗うつ薬連投ラットの脳では受容体-細胞内情報伝達系、蛋白質折り畳みや輸送、細胞障害や酸化還元系、などに関与する多数の蛋白質の遺伝子発現が増大していることが明らかとなった。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

抗うつ薬創薬の歴史は、イプロニアジドやイミプラミンの抗うつ作用が偶然に発見された 1950 年代まで遡ることができる。後に、これらの薬物にモノアミン酸化酵素阻害作用やモノアミン再取り込み阻害作用があることが発見され、いわゆる「モノアミン仮説」興隆の契機となった。現在用いられている抗うつ薬は、こうしたリード化合物をもとに開発されてきたものである。1980 年代には副作用の克服を目指して、第 2 世代、第 3 世代の抗うつ薬が開発されてきた。しかし、これらの薬物も「モノアミン仮説」に基づく抗うつ薬を超えるものではない。一方、きたる 21 世紀の創薬には、ゲノム情報を有効利用したアプローチが有効となる。今後の抗うつ薬開発には、より学際的な脳科学研究が必須となると予想されるが、我々の成果は、偶然の発見に頼ることのない創薬研究であると評価できる。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

うつ病はその発症に(1)生来の生物学的基盤に成り立った発症脆弱性と(2)発症の直接の引き金として作用するストレスなどの後天性の環境因子の両方が作用すると考えられる。(2)については精神保健福祉を中心とした政策誘導により行政的対応が可能な部分であるといえるが、(1)については十分な基礎医学的研究を進めなければならない。本研究は、うつ病対策についての行政的役割の中で(1)についての神経科学的基礎研究の一端を担うことができたものであると考える。

4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

うつ病の治療には適切な薬物療法が必須である。しかし、現在臨床で利用されている効うつ薬の有効性は実は約 60%にすぎず、治療抵抗性うつ病に有効な新しい治療法の開発がうつ病対策のための画期的な試みとして強く求められている。これまで、うつ病の克服を目指す研究は、ヒトの高次精神機能を取り扱うという性格から、極めて困難な医学課題であると考えられてきました。しかし、ゲノム医学を牽引力とした急速な生物学的研究技術の進歩により、うつ病の病態の解明およびうつ病の治癒機転の理解から新しい治療法を目指す研究は、もはや具体的成果が期待できる課題となりつつある。我々の成果は、先端的な分子遺伝学的・薬理・生化学的研究技術をより積極的に利用した、偶然の発見に頼ることのない創薬研究である。しかしながら、本研究は前述の通り生物学的基盤に成り立ったうつ病の基礎医学研究であり、間接的に精神医学・医療に貢献したものであると考える。

研究者氏名：和田圭司
研究課題名：新しい薬理学的および生物学的ツールを利用したグルタミン酸受容体コ・アゴニスト療法の開発に関する研究
継続年数：3 年
<p>1. 研究成果の概要</p> <p>AMPA 型グルタミン酸受容体のコ・アゴニストである PEPA 並びに NMDA 型グルタミン酸受容体のコ・アゴニストである D-セリン誘導体を神経疾患治療薬として臨床適用するための基盤的・開発的研究を行った。その結果、PEPA は発現する AMPA 受容体の分子種の違いに基づいて神経細胞の多様性を検出する神経科学の極めて優れたツールであるだけでなく脳血管障害後の学習障害を改善させる作用のあることを動物で見出した。また D サイクロセリンや D セリンエチルエステルの投与により運動失調症が改善することを小脳変性モデルマウスで確認し、さらに D サイクロセリンの臨床適用に向け国立精神・神経センター倫理委員会への申請を行った。本研究により PEPA による脳血管障害後の学習障害改善療法、D セリン誘導体による運動失調症治療法が動物レベルで開発・確立された。(D セリンの臨床研究はその後倫理委員会で承認され実行された結果、ヒト脊髄小脳変性症に対して有効であることが確認された。最終報告書以後に掲載された論文リスト参照)</p>
<p>2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）</p> <p>1) グルタミン酸受容体上においてグルタミン酸結合部位以外に結合してグルタミン酸受容体を活性化する物質をグルタミン酸受容体コ・アゴニストと称したが、本研究によってその概念が世界に先駆ける形で明らかにされた。</p> <p>2) 記憶障害や運動失調症に対してグルタミン酸受容体コ・アゴニストを用いた治療法が有効であることが初めて動物で示された（後に D セリン誘導体の場合はヒトにおいても有効性が示された）。以上の2点は医学研究としてトップ10%以内に位置づけられる成果であったと自己評価する。</p>
<p>3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）</p> <p>痴呆、脊髄小脳変性症など神経変性疾患の克服は高齢化社会を迎えた我が国にあっては医療費の軽減などにも寄与する社会的事業である。本研究により痴呆、脊髄小脳変性症の新たな治療薬候補が開発された意義は大きい。とりわけ、D サイクロセリンが抗結核薬として承認されている事実を活用し、動物で効果確認が出来た時点において速やかにヒトへの適用外使用を考慮し倫理委員会への申請、審査承認、ならびに臨床試験の実施と進め、脊髄小脳変性症治において有効であることを国立・精神神経センターで初めて示すことが出来たことは行政的に見ても本研究の採択が正しかったことを示す。</p>
<p>4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか</p> <p>前々項、前項に記したように、記憶障害（痴呆）改善薬候補として PEPA、脊髄小脳変性症治療薬として D サイクロセリン、というように具体的な薬剤の実用性を評価・検討できたことで、当該疾患の将来的な治療向上に貢献した。また、グルタミン酸受容体の活性化は神経細胞死を引き起こすかもしれないとしてグルタミン酸受容体活性化薬を利用した神経疾患治療薬開発は成立し得ないとするこれまでの常識を覆した。</p>

研究者氏名：岡村均

研究課題名：生体リズム発振機構とリズム障害の分子基盤に関する研究

継続年数：3 年

1. 研究成果の概要

1997-1998年哺乳類時計遺伝子 *mPer1*, *mPer2*, *mPer3*, *mTim* をクローニングし、生体リズム研究に、初めて分子生物学の導入を可能とした。これ以来、我々は哺乳類時計遺伝子の発振の分子機構の解明に全力をあげてきた。その結果、1) 時計振動体遺伝子 *mPer1*, *mPer2*, *mPer3* は哺乳類リズムセンターである視交叉上核でリズム的な発現をすること、2) ショウジョウバエ *Per0* ミュータントの *mPer1*, *mPer2* による行動レスキュー実験の成功、3) *mPER1*, *mPER2*, *mPER3* の核移行と *mPer1* の転写抑制、4) 新しい時計遺伝子のコア・ループの調節因子である *dbp* の同定、5) リズム発振の中核を成す *mPer1* プロモーター部位の解明、6) 光による時計遺伝子 *mPer1*, *mPer2* の誘導と位相変異、7) *mPer1* アンチセンスオリゴヌクレオチドによるリズム位相の変動、8) *mCry1/mCry2* ダブルノックアウトマウスという無時計マウスの発見、という成果を得た。これらの実験結果は、哺乳類の行動のサーカディアンリズムは、すべて細胞レベルのサーカディアンリズムに帰着し、時計遺伝子のコア・ループであるネガティブ・フィードバック・ループがおおもとであるという仮説を強く支持している。従って、1997-1999の厚生科学研究費補助金脳科学研究事業「生体リズム発振機構とリズム障害の分子基盤に関する研究」における3年間で、2000年以降解明が進んだリズム異常を来す疾患の機序解明と効果的な治療方針を探る基本的な手段を持ったと考えられる。

2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）

1997-1998年の *mPer* 遺伝子群のクローニングは、同時期に発表された米国の Takahashi らの *Clock* のクローニングとともに、生体リズムの異常を分子、遺伝子レベルで追求するためのファンダメンタルをなした研究と高く評価されている。以降の3年間の厚生科研による研究により、上記の、哺乳類の時計遺伝子の発振に関する骨格を、独自で解明することができた。これは、時計遺伝子研究の揺籃期に、いち早くご援助いただいた厚生科学研究費の関係者のおかげである。この研究費により、日本独自のオリジナルな仕事の展開が可能となった。この初期段階での研究成果は、現在も続く熾烈な欧米諸研究室との競争の糧となっている。

3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）

2001年、夜遅くまで起きていられないことを主訴とする「家族性睡眠相前進症候群 familial advanced sleep phase syndrome (ASPS)」の米国ユタ州で報告された家系の遺伝子解析の結果、時計遺伝子 *PER2* のリン酸化部位の遺伝子変異に伴うリン酸化の障害が報告された。この症状は、*PER2* 濃度が早く上昇するため時計遺伝子発振のループが早く閉じることで時計周期が短くなるということで説明可能であり、我々がマウスで想定した時計遺伝子のネガティブ・オートフィードバックループ理論が、ヒト疾患の説明に利用できるという、大変興味深い現象といえる。現在、諸施設で、大規模なヒトにおける諸種時計遺伝子、リン酸化酵素の多型検索がなされており、これが進展すれば、ヒトゲノムと疾患の新しい対応が期待される。

ゲノム科学は全ての生体现象を、遺伝情報を元に解析しようという大胆な試みで、21世紀の医学・医療がまったく新しく生まれ変わろうとしている。しかし、いかにして遺伝子情報が生体機能を発現しているかは、ほとんど解明されておらず、この医学の革命に対応する生物学的な探求は焦眉の急である。この途中が解明されなければ、ゲノム医療推進の理論的根拠は崩れる。生命のリズムである24時間周期のサ

ーカディアン振動は、遺伝子発現から蛋白質、細胞、局所回路、脳機能、全身の機能という統合原理が保持されて居る優れた系である。従って、生体リズムの解明は、21世紀のゲノム医学の基盤をなす研究であり、ゲノム医療の時代の要請に答える根幹的研究と評価できる。

4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

睡眠障害は、近年劇的に増えている。これは、24時間不眠のタイムレス社会の進展と高齢者の増加による睡眠障害と考えられる。これら2つとも、21世紀の高度文明化社会である日本の象徴であり、この現象は加速することはあっても、減速することはない。もちろん、睡眠相後退症候群 (DSPS)、睡眠相前進症候群 (ASPS)、非24時間睡眠・覚醒症候群 (Non-24) や、うつ病、アルツハイマー病をはじめとする痴呆、アルコール依存症、小児自閉症や一部の登校拒否、高血圧症、喘息など症状が日内変動をきたす疾患との関係は言うまでもない。これら病気以外に、抗がん剤などの薬物の時間治療も、時間医学の進展により、有力な選択肢になってきた。リズム研究の進展はヒトが快適に働ける社会を作るという Quality of life の生物学的な中核的な研究として21世紀の医学・生命科学の中で益々重要性を増していくと考えられる。