

〈教育講演〉

神尾 陽子*

児童期から成人期へ：レジリエンスという視点**

児童青年精神医学とその近接領域 52(4)：379—384 (2011)

I. レジリエンスとは

レジリエンス (resilience) は「復元力」などと訳されることもあるが、立ち直りが早い、跳ね返す力がある (resilient) といった「状態」を意味する用語である。Rutter (2006) によれば、「レジリエンスとは、高リスク環境要因の経験に対する相対的な抵抗力、あるいはストレスや逆境の克服を意味する。しかしながら、単に社会的な能力あるいはポジティブなメンタルヘルスを指すのではない。どちらも重要な概念だが、レジリエンスとは別物である。レジリエンスという概念で重要なのは、深刻なリスク経験と、それにもかかわらずポジティブな心理的予後の両者の組み合わせに関連する相互作用的な概念である」とされ、レジリエンスが単一の個人特性をさすのではないことが強調されている。レジリエンスという概念においては、個人要因と環境要因の相互作用というダイナミックな視点が重要なのである。別の言い方をすれば、万人にとってネガティブな逆境といった絶対的な環境は存在せず、どんな逆境にもかかわらず良好な予後を示す人々が一部に存在するということである。さらにある種の逆境は状況と人によっては抵抗力を高める (Rutter は鋼効果と呼んでいる) ことすらある。このように考

えると、私たちが避けたくても避けることのできないネガティブな経験やストレスに対する、個人によって千差万別な適応のプロセスを理解し、私たちのメンタルヘルスの向上に役立てるためには、遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用を解明することが重要となってくる。そうした適応へのプロセスの多様性にアプローチするには、レジリエンス概念が鍵となるものと考えられる。

II. 児童精神医学の変遷を経て、今「環境」の含意するもの

レジリエンス概念の底流にあるのは、遺伝要因 (nature) と環境要因 (nurture) がどのように精神発達にかかわってくるのかという古くて新しい大きなテーマである。それを遡れば、Bowlby (1951) の愛着理論をめぐる児童精神医学史上有名な論争に辿りつく。Bowlby は、乳幼児期の母子間の愛着が、児童期だけでなく、前青年期の仲間関係、成人期の恋愛、配偶者や友人との関係など、ライフスパンを通じた他者との関係の維持にとって重要であることを示し、その概念は今日も広く研究や臨床に影響を与えている。しかし、Bowlby は当初、2歳までに母子関係が喪失あるいは別離などの母性はく奪 (maternal deprivation) を経験すると、情愛に満ちた対人関係を結ぶことのできない性格 (affectionless psychopathy) など深刻な心理的後遺症をもたらし、2歳を過ぎてからどんなに良いマザリングを受けたとしてもほとんど意味がない、と考えた。つまり、愛着形成が臨界期

*国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部

〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1

**2010年10月28日、ベシア文化ホールにおいて開催された第51回日本児童青年精神医学会総会特別講演である。

を持っており、その時期の環境の影響が不可逆的な影響を持つことを意味していたが、実際にはその反証となるケースが存在する。たとえば、母性はく奪を経験した子どもが養子に迎えられて以降、健全に育つケースは少なくないことなどから、環境が人の精神発達に及ぼす影響はもっと長期的な視点で複合的に捉える必要があることが指摘された (Rutter, 1979)。成人期の精神病理を環境要因による因果関係で説明しようとするならば、過去の母性はく奪という単一要因だけで説明するのでは不十分で、それと連鎖関係にある家庭内不和など複数の要因の複合的な影響として理解する必要があるということである。この論争の意義は大きく、精神発達期の「環境」の影響は決定論的ではなく、その後のライフステージのあらゆる段階でターニングポイントがある、という今日の発達の視点を持つメンタルヘルスの理解へと続くこととなった。

Ⅲ. レジリエンス研究の歴史と児童期の精神病理

ネガティブなライフイベントは児童期の母性はく奪以外にも多種多様で、すべての人が程度の差はあれ経験するものである。だからこそ、ネガティブな環境要因がその後の精神発達に及ぼすかもしれない影響を正しく理解することが必要となり、レジリエンスを実証的に研究することは、児童期から成人期を通して個人差を踏まえたメンタルヘルスの予防や治療に重要な意味を持つ。

初期のレジリエンス研究は、高リスク環境要因として統合失調症や気分障害の親を持つこと、慢性疾患に罹患していること、貧困といった心理社会的環境要因に関心が向けられ、そのような慢性ストレス下にある子どもたち、または虐待、ホロコースト、あるいは北アイルランドのテロ事件などによる心的外傷体験を経験した子どもたちに焦点が当てられた。環境の影響を評価するためには、どうしても長期間の追跡期間をとり、複数の領域を多面的に評価する必要がある。有名な先駆的研究に、1955年からハ

ワイで始まった Kauai 縦断研究がある。

その後、どういう家庭や養育環境が子どもに有害かという問いから、どういう家庭内のどの子どもがストレス状況の影響を受けやすいのかという問いへと関心が移ったが、そこには行動遺伝学的研究成果が影響している (Plomin et al., 1977)。行動遺伝学は、環境を共有環境と非共有環境とに分け、同じ家庭内で育つ双生児や同胞が共有しない、学校での生活や友人との経験、親の態度の違いなどといった非共有環境要因の持つ重要性を明らかにした。それは、とりもなおさず脆弱性とレジリエンスの個人差を解明していく際の鍵として、遺伝と環境の相互作用を重視することであり (Rutter, 2005)、その基盤となる心理学および生理学のプロセスへ研究が向かっていくこととなったのである。

Ⅳ. 今日の遺伝×環境についてのエビデンス

今日では発達現象についての科学的解明のために、分子、細胞、神経回路レベルのメカニズムについての研究が技術的進歩によって飛躍的に進んでいる。臨床的観点からは、人のメンタルヘルスの予防や治療のエビデンスを得るために、環境に対する脆弱性やレジリエンスにみられる個人差が科学的に解明されることが重要である。その際、遺伝や環境のリスク要因と保護要因といった観点に加えて、最近ではエピジェネティック (epigenetic) な制御メカニズムが注目されている。世代を超えて伝達される遺伝情報には、DNA 配列であるゲノムと、ゲノムの変化を介さずに修飾された情報として記憶されるエピゲノムがある。環境変化に対応して、ゲノムが同一でも遺伝子発現のスイッチオン/オフのキーとなり個人差を生み出したり、疾患の発症にもかかわっているのが、エピジェネティクスと呼ばれる調節機構で、遺伝と環境の相互作用 (Gene × Environment: G × E) を理解する手がかりとして注目されている。

精神医学的研究における G × E を実証する研究手法の一つとして DNA マイクロアレイがあるがまだ端緒に着いたばかりである

(Pidsley et al., 2011)。人のライフステージのように長い時間枠で検証するためには、コホート研究が有用である。そこでは、神経伝達に関係して注目される遺伝子多型 (G) と、児童期の養育環境などの特定の環境要因 (E) の相互作用がどのようにメンタルヘルスに影響するのかが調べられている。代表的な G × E 研究を簡潔に紹介する。

セロトニントランスポーター遺伝子 (5-HTT) の多型 s タイプの 5-HTTLPR を持つ人は、そうでない人に比べて、概してうつ病になりやすいとは言えない。ただし、ストレスフルなライフイベントを多く経験するとうつへの脆弱性がはつきりする。ここでは遺伝子多型はストレスイベントのうつへの影響を修飾する役割を果たしている (Caspi et al., 2003)。この G × E の神経基盤を明らかにするために、Canli ら (2006) は健常成人を対象に、不安障害やうつ病と深く関連する扁桃体と海馬の安静時の神経活動を測定し、5-HTTLPR 多型 (G) とストレス経験 (E) との関連を調べた。その結果、遺伝子多型の s タイプではストレス経験が多くなれば安静時の扁桃体および海馬の神経活動は低下し、l タイプでは逆に増大した。すなわち、扁桃体や海馬の活動に対する 5-HTTLPR 多型とストレス経験量の交互作用が示された。同様の G × E のエビデンスは、モノアミンオキシダーゼ A 遺伝子 (MAOA), カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ遺伝子 (catechol-O-methyltransferase, COMT), そしてドーパミントランスポーター遺伝子 (DAT1) についても報告されている。MAOA 多型 (G) は単独では児童期のメンタルヘルスへの効果はないけれども、児童虐待の経験 (E) が加わるとより脆弱性を高める方向でメンタルヘルス効果を修飾することが示された (Kim-Cohen et al., 2006)。COMT の特定の多型を持つ人々は青年期に大麻使用経験をすることで後の統合失調症様障害の発症リスクが高まる (Caspi et al., 2005)。これも G × E の一例である。ルーマニアの元施設児を調べた研究からは、DAT1 と

はく奪経験との G × E 効果が児童期から青年期までを通して注意欠如多動性障害 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: ADHD) の症状発現に影響することが示された (Stevens et al., 2009)。

重要な点は、人の行動や精神機能の多様性は遺伝子の違いだけでは現れないということである。ある種の遺伝子の変異を持つ人々が特定の経験をして始めてアウトカムに影響が現れるという結果から、私たちは具体的に遺伝と環境の相互作用の実体を知ることができる。ただし、前述の研究結果はその後のメタ解析では確認されておらず (Risch et al., 2009)、研究デザインについての指摘もあり (Brown et al., 2008)、さらに今後の研究知見の蓄積を待ちたい。児童期、そして成人期にかけてのメンタルヘルスに及ぼす G × E のエビデンスレベルがさらに高くなれば、レジリエンスの個人差についての理解が深まり、個人差を考慮したメンタルヘルスの予防や治療につながっていくことが期待される。

V. ライフステージを通じたメンタルヘルスに及ぼす G × E の影響

子どもの精神医学的治療に当たる際には、現症の改善だけでなく、長期的な見通しに基づく予防的な対応も重要となる。そのためには、前述の成人期の精神疾患発症 (Caspi et al., 2003, 2005) や児童期のメンタルヘルスに及ぼす G × E の影響 (Kim-Cohen et al., 2006) のみならず、G × E の影響がライフステージを通して連続するのかどうかについても明らかにする必要がある (Stevens et al., 2009)。そうした問いに答えるためには、数十年間に及ぶ前向きコホート研究によって子どもの身体および精神の健康を追跡する必要がある。実際、前述の研究報告はそうしたコホート研究からもたらされたものである。なかでも特筆すべき出生コホート研究として、ニュージーランドのダニエーデン研究 (Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study) を紹介する。この研究は、

もともと Otago 大学小児科の Fred Shannon 教授によって1972年4月1日から1973年3月31日までの間にダニューディン市のクイーンメリー産科病院で誕生した1037名を対象として開始された。当初は産科技術の進歩によって子どもの発達面にどのような長期的な影響があるのかを調べるためのものであったが、8年間の追跡の後、研究目的を子どもの健康全般にシフトさせた。対象者は、3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 21, 26, 32, 38歳時に調査が行われ、今後も44歳とそれ以降での追跡が計画されている。驚くべきことに、現在もダニューディン市に居住する者は約35%に過ぎないにもかかわらず、追跡率はむしろ増加傾向にあり、直近では96%を越えている。

ダニューディン研究からは膨大とも言える研究論文が生まれているが、メンタルヘルスに関連したG×Eの効果についても注目される報告が続いている。それらは、本稿のテーマであるレジリエンスについて、どのようにすれば実証的な検証が可能かを示すものとして今後のレジリエンス研究の方向性を示唆するところが大きい。次に、ネガティブなEのインパクトを緩和させるGの保護的作用、すなわち過酷な逆境にもかかわらず不適応を免れるレジリエントな人々が存在することを直接説明できるかもしれない興味深い研究を紹介する。Polanczykら(2009)は、イングランドとダニューディンの2種類の異なるコホートを対象として、成人期でのうつ病発症頻度に対するコルチコトロピン放出ホルモン1型受容体遺伝子(CRHRI)のハプロタイプ×児童虐待経験(E)の効果を調べた。結果は、1) 児童虐待の深刻さは成人期うつ病の発症頻度と有意に関連していた(Eの主効果あり)、2) CRHRIのTATハプロタイプのコピー数は成人期うつ病の発症頻度と関連していなかった(Gの主効果なし)、3) ハプロタイプ×児童虐待経験は、成人を対象に情動記憶に基づく質問紙を用いて虐待の深刻さを調べたイングランドのコホートでのみ確認され、複数の情報源に基づいて虐待の深刻さを判断し

たダニューディンのコホートでは見出せなかった。一見、矛盾する3)の結果を統一的に解釈するために、CRHRIの特定のハプロタイプが情動記憶の固定化を妨げる方向に作用し、結果的にうつ病から保護する、という仮説が提示されている。実証的なレジリエンス研究自体がまだ端緒に着いたばかりであり、この仮説の検証も今後さらにモデル動物やヒトでの分子イメージングなどを用いて行われる必要があるけれども、レジリエンスのメカニズムが少しずつ明らかにされていくという期待が持てる。

わが国で今年から始まった環境省による出生コホート調査(エコチル調査)は、全国10万人の子どもを対象とする大事業である。エコチル調査は、子どもの健康に影響をもたらす環境要因を明らかにし、子どもの脆弱性を考慮したりリスク管理体制の構築を図ることを目的としているが、その背景にはこの20-30年で子どもの先天異常が2倍に増え、ぜんそく児が3倍、肥満児が1.5倍になったことに加えて、国内外で報告される自閉症の増加も挙げられている。精神発達領域では、メインが自閉症で、その他に複数のメンタルヘルス項目が調査リストに含まれている。ただ残念なことに予定では13歳時点で追跡は終了する。今後、2度ないかもしれない日本初の大規模出生コホートの価値を高めるためにも、追跡期間を延長し、児童期から老年期までのライフステージを通じたメンタルヘルスにおける多様性や、それに関連するG, E, そしてG×Eを明らかにし、日本の子どものよりよいメンタルヘルスの予防や治療のエビデンスを検証することが切に望まれる。

VI. さいごに

古くから人間理解において重要な関心事であった「氏か育ちか」というテーマは、今日ではもはや二者択一に悩むべき問題ではなくなった。地域住民を追跡したいくつかの貴重な先行研究から、遺伝も、環境もその両者が修飾し合うことで人の精神や行動に多様性を生み出し、またそれらの影響はライフステージを通して現れる

可能性があることなどがわかってきたのである。まだ特定のGや児童虐待などのEがともに一部の精神疾患に対する「脆弱性」や「レジリエンス」に影響を及ぼす可能性について示されたに過ぎないが、これらの断片からようやくレジリエンスの具体的なイメージを持つことができるようになった。今後は、より発達の観点に立ったレジリエンス理解に向けて、G×Eに加えて、×年齢となるような研究が重要になるだろう。発達軸が加わることで初めて、個人間の多様性だけでなく、発達軌跡の多様性を理解することが可能となる。予防や治療のアプローチもまたこうした発達も含めた個人差を踏まえてライフステージを通して多様な選択肢を用意すべきである。レジリエンスの実証的研究はこれからさらに取り組まれる必要があり、その検証と追試は今後の課題である。ゲノム、エピゲノムの研究と連携した大規模なコホート研究、そして臨床介入研究、動物研究との連結が、学術的にも臨床的にも求められている。

謝 辞

Dunedin コホート研究についての多くの資料や最新の知識をご提供くださった国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 成人精神保健研究部 鈴木友理子先生に感謝いたします。

文 献

- Bowlby, J. (1951): *Maternal care and mental health*. World Health Organization Monograph, Geneva.
- Brown, G.W. & Harris, T.O. (2008): Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: A review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *Journal of Affective Disorders*, 111, 1-12.
- Canli, T., Qiu, M., Omura, K. et al. (2006): Neural correlates of epigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 16033-16038.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E. et al. (2003): Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M. et al. (2005): Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57, 1117-1127.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A. et al. (2006): MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11, 903-913.
- Pidsley, R. & Mill, J. (2011): Epigenetic studies of psychosis: current findings, methodological approaches, and implications for postmortem research. *Biological Psychiatry*, 69, 146-156.
- Plomin, R., DeFries, J.C. & Loehlin, J.C. (1977): Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior. *Psychological Bulletin*, 84, 309-322.
- Polanczyk, G., Caspi, A., Williams, B. et al. (2009): Protective effect of *CRHR1* gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: Replication and extension. *Archives of General Psychiatry*, 66, 978-985.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T. et al. (2009): Interaction between the serotonin transporter gene (*5-HTTLPR*), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 301, 2462-2471.
- Rutter, M. (1979): Maternal deprivation, 1972-1978: New findings, new concepts, new approaches. *Child Development*, 50, 283-305.
- Rutter, M. (2005): Environmentally mediated risks for psychopathology: Research strategies and findings. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 3-27.
- Rutter, M. (2006): Implication of resilience concepts for scientific understanding. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094, 1-12.
- Stevens, S.E., Kumsta, R., Kreppner, J.M. et al. (2009): Dopamine transporter gene polymorphism moderates the effects of severe deprivation on ADHD

symptoms: Developmental continuities in gene-environment interplay. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B, 753-761.

Prepulse Inhibition of Startle Response: Recent Advances in Human Studies of Psychiatric Disease

Hidetoshi Takahashi^{1,2}, Ryota Hashimoto^{2,3,4}, Masao Iwase², Ryouhei Ishii², Yoko Kamio¹, Masatoshi Takeda²

¹Department of Child and Adolescent Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, ²Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, ³CREST (Core Research for Evolutionary Science and Technology), JST (Japan Science and Technology Agency), Saitama, ⁴Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Kanazawa University and Hamamatsu University School of Medicine, Osaka, Japan

Prepulse inhibition (PPI) is considered to be one of the most promising neurophysiological indexes for translational research in psychiatry. Impairment of PPI has been reported in several psychiatric diseases, particularly schizophrenia, where PPI is considered a candidate intermediate phenotype (endophenotype) of the disease. Recent findings from a variety of research areas have provided important evidence regarding PPI impairment. Human brain imaging studies have demonstrated the involvement of the striatum, hippocampus, thalamus and frontal and parietal cortical regions in PPI. In addition, several genetic polymorphisms, including variations in the genes coding for Catechol O-methyltransferase, Neuregulin 1, nuclear factor kappa-B subunit 3 and serotonin-2A receptor were related to PPI; and these findings support PPI as a polygenetic trait that involves several neurotransmitter pathways. Early psychosis studies suggest that PPI disruption is present before the onset of psychosis. Also, discrepancy of PPI impairment between children and adults can be found in other psychiatric diseases, such as autistic spectrum disorders and posttraumatic stress disorder, and comprehensive investigation of startle response might contribute to understand the impairment of the neural circuitry in psychiatric diseases. Finally, recent studies with both Asian and Caucasian subjects indicate that patients with schizophrenia exhibit impaired PPI, and impaired sensorimotor gating might be a global common psychophysiological feature of schizophrenia. In conclusion, studies of PPI have successfully contributed to a better understanding of the fundamental neural mechanisms underlying sensorimotor gating and will certainly be most valuable in devising future approaches that aim to investigate the complex pathogenesis of psychiatric diseases.

KEY WORDS: Endophenotypes; Mental disorders; Psychophysiology; Schizophrenia; Startle reaction.

INTRODUCTION

To understand the complex pathogenesis of genetic and environmental interaction underlying psychiatric disease has been set as a critical goal, as hopes on translational research that combines both basic and clinical researchers have soared.

Prepulse inhibition (PPI) is considered to be one of the most promising neurophysiological indexes for translational research in psychiatry. Impairment of PPI is re-

ported in several psychiatric diseases,¹⁾ of which schizophrenia is the most prominent. Other diseases include anxiety disorders, such as obsessive-compulsive disorder (OCD) and posttraumatic stress disorder (PTSD), and developmental disorders, such as autistic spectrum disorders (ASD).

Although PPI is a well established index,²⁻⁵⁾ there is still a vast number of research areas where the potential beneficial use of PPI has not been investigated. In this review, we briefly overview the well described applications of PPI and then discuss some recent advances in human PPI studies, including research on brain imaging, genetic analyses and comparison of PPI in different populations, at different ages.

Received: September 20, 2011 / **Revised:** November 18, 2011

Accepted: November 21, 2011

Address for correspondence: Hidetoshi Takahashi, MD, PhD
Department of Child and Adolescent Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashicho, Kodaira, Tokyo 1878553, Japan

Tel: +81-42-341-2711, Fax: +81-42-346-1944

E-mail: htakahashi@ncnp.go.jp

A BRIEF OVERVIEW OF PPI IN HUMAN SUBJECTS

PPI is usually defined as a reduction of the startle reflex due to weak sensory prestimulation.⁶⁾ PPI is considered to be the most common psychophysiological index of sensorimotor gating, which is an autonomic inhibition system that regulates sensory input by filtering out irrelevant or distracting stimuli. This prevents overflow of sensory information and allows for the selective and efficient processing of relevant information.⁶⁻⁸⁾ PPI is elicited by any kind of stimuli, including visual, acoustic, tactile or olfactory stimuli. Acoustic stimuli are usually used for experiments, and the majority of human studies measure orbicularis oculi muscle electromyographic activity of blink reflex induced by acoustic startle stimuli.⁹⁾ As PPI can be assessed using simple nonlinguistic stimuli, PPI is widely investigated across races¹⁰⁻¹²⁾ and species (animals,^{3-5,13-15)} such as rats or mouse), using similar experimental paradigms.

Although PPI is considered to be a stable index of individual sensorimotor gating,¹⁶⁾ several factors can affect its measurement. Some of the most relevant include gender, smoking and medication, in particular antipsychotic medication. Gender-related differences in PPI have been reported in normal subjects, with levels of PPI in women lower than in men.¹⁷⁻²⁴⁾ In addition, women present fluctuations of PPI across the menstrual cycle,²⁵⁾ with the lowest levels manifested in the mid-luteal phase.¹⁸⁾ PPI can also be enhanced by smoking²⁶⁻²⁹⁾; however, this effect appears to be of short term duration (less than 10 minutes).²¹⁾ Some studies also reported the effects of substances such as caffeine,^{30,31)} cannabis,^{32,33)} and amphetamines,^{34,35)} on PPI. Finally, PPI is considered to be affected by the medication status and to involve several neurotransmitter pathways,^{2,36-39)} including the dopaminergic, glutamatergic, serotonergic and cholinergic pathways. This will be a matter of further discussion in the following sections.

PPI IN SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia is one of the most prominent psychiatric diseases presenting deficits in PPI. Impaired sensorimotor gating has been considered to be a common psychophysiological feature of schizophrenia that may, theoretically, lead to severe dysfunctions in perception, attention and thinking.^{40,41)} Since Braff *et al.*⁶⁾ reported PPI reduction in schizophrenic patients, that reductions of PPI have been consistently demonstrated in schizophrenia.^{2,38,42)}

Recently, PPI has been considered a promising candidate intermediate phenotype (endophenotype) of schizophrenia.⁴³⁻⁴⁶⁾ PPI is not only reduced in schizophrenia patients but also in unaffected relatives,^{47,48)} and it has showed substantial heritability of 32-50%.^{45,49,50)} Deficient PPI has also been observed in patients with schizotypal personality disorder^{47,51,52)} and, to a lesser extent, in normal participants scoring high on psychometric measures of psychosis proneness.⁵³⁻⁵⁵⁾ Although the profile of startle measures is thought to differ across races,¹⁰⁻¹²⁾ patients with schizophrenia consistently had reduced PPI compared to normal controls in recent studies with Asian subjects.⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Numerous studies have provided evidence that PPI deficits in patients with schizophrenia are improved by antipsychotics,^{24,37,38,40,42,59-67)} in particular atypical antipsychotics, which appear to have a close association with PPI improvement in schizophrenia.^{24,42,59-61,63,64,66,68-70)} Although PPI has been reported in association with positive symptoms^{65,71)} and negative symptoms,^{71,72)} thought disorders⁷³⁾ and social perception⁷⁴⁾ of schizophrenia, most studies do not support a link between PPI and psychiatric symptoms.^{24,63,70,75)} However, this might be explained by the medication status of the patients, which is known to affect the relationship of psychiatric symptoms with PPI in schizophrenia.⁷⁶⁾ While antipsychotic-naive schizophrenia patients^{65,68,77-80)} present PPI deficits, antipsychotic medication eliminates the impairment of PPI.^{78,79)} Vollenweider *et al.*⁸¹⁾ has suggested that clozapine enhances PPI in healthy humans with low but not with high PPI levels. On the other hand, haloperidol failed to increase PPI in subjects exhibiting low levels of PPI, despite the fact that PPI was attenuated in those subjects with high sensorimotor gating levels.⁸²⁾ Therefore, the effect of antipsychotics on PPI might differ depending on the medication or the severity of the PPI deficits.^{81,82)} Longitudinal studies evaluating PPI before and after medication will help to elucidate the effect of antipsychotics on PPI in schizophrenia.

BRAIN AREAS INVOLVED IN PPI

In order to comprehend the physiological nature of PPI it is necessary to investigate the areas of the brain that are required during PPI. In experimental animals,^{37,40,83)} the cortico-striato-pallido-thalamic circuitry is thought to be responsible for modulation of PPI. A recent study⁸⁴⁾ has shown that some forebrain areas are involved in top-down modulation of PPI. Recently, human brain imaging stud-

ies of PPI using several approaches, such as positron emission tomography and anatomical/functional magnetic resonance imaging (MRI), provided important evidence to understand the neurophysiological mechanisms of PPI.

The Kumari *et al.*⁸⁵⁾ research group has published numerous important studies that addressed the biological nature of PPI. In an MRI volumetric voxel-based morphometry study, healthy subjects showed significant positive correlations between PPI and grey matter volume in the hippocampus extending to parahippocampal gyrus, basal ganglia, including parts of putamen, globus pallidus, and nucleus accumbens, superior temporal gyrus, thalamus, and inferior frontal gyrus. Patients with schizophrenia⁸⁶⁾ showed significantly positive correlations between PPI and grey matter volume in the dorsolateral prefrontal, middle frontal and the orbital/medial prefrontal cortices. Functional MRI (fMRI) studies^{87,88)} showed that the PPI of healthy subjects was associated with increased activation in the striatum extending to hippocampus and thalamus, inferior frontal and inferior parietal regions, and that all activated regions had significantly greater response in healthy subjects than schizophrenic patients.⁸⁸⁾ Patients treated with risperidone or olanzapine, but not with typical antipsychotics, showed significant activation in the PPI-relevant regions.⁸⁷⁾

Other research groups have found similar results. In an fMRI study of Campbell *et al.*,⁸⁹⁾ PPI was found associated with activation in pons, thalamus, caudate nuclei, left angular gyrus and bilaterally in anterior cingulate. Also by fMRI, Hazlett *et al.*⁹⁰⁾ showed that, using attend/ignore PPI paradigm, lower left caudate activation during the attended PPI condition was associated with more deficient sensorimotor gating among schizotypal personality disorder, schizophrenia, and healthy controls. In a PET⁹¹⁾ study, normal controls showed a positive association between PPI and metabolic activity rates of glucose in prefrontal (Brodmann's areas 8, 9, and 10 bilaterally) and lower in visual cortex, while patients only showed this association for area 10 in the left hemisphere.

These findings demonstrate the involvement of the striatum, hippocampus, thalamus, and frontal and parietal cortical regions in PPI. Dysfunctions in any of these regions may underlie observations of reduced PPI in psychiatric diseases, including schizophrenia, which might be improved by atypical antipsychotic medication.

GENETIC BASIS OF PPI

The use of PPI as an endophenotype in schizophrenia

has been recently becoming consensual.^{44,46,92)} As PPI can be easily measured, it has the advantage to collect large sample sizes necessary for genetic approaches that conduct multi-site studies.¹²⁾ Several research groups have been investigating the relationship between PPI and the genome.

Roussos *et al.* and Giakoumaki *et al.*⁹³⁻⁹⁶⁾ have reported associations of PPI with several genotypes in healthy males. Examination of the Catechol O-methyltransferase (*COMT*) Val158Met polymorphism,⁹³⁾ the main catabolic pathway of released dopamine (DA) in the prefrontal cortex (PFC), showed that Val (low PFC DA)/Val individuals had the lowest PPI, Met (high PFC DA)/Met the highest, and Val/Met were intermediate. In addition, the non-stimulant *COMT* inhibitor tolcapone increased PPI significantly in the Val/Val group and tended to have the opposite effect in the Met/Met group.⁹⁴⁾ In a study examining the influence of the Dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism on human PPI,⁹⁵⁾ Gly/Gly individuals had the lowest PPI and Ser/Ser individuals had the highest PPI, while Ser/Gly individuals were intermediate. Investigation of the relationship between PPI and haplotypes comprising three Proline dehydrogenase (oxidase 1) single nucleotide polymorphisms (SNPs; 1945T/C, 1766A/G, 1852G/A) located in the 3' region of the gene,⁹⁶⁾ CGA carriers, which are preferentially transmitted in schizophrenia patients,^{97,98)} exhibited attenuated PPI compared with the noncarriers. Furthermore, Roussos *et al.* examined the relevance for PPI of SNPs in promising schizophrenia risk genes, such as the D-amino acid oxidase (*DAO*) gene (rs4623951, rs2111902, rs3918346, rs3741775, and rs3825251)⁹⁹⁾ and the Neuregulin 1 (*NRG1*) gene (rs6994992, SNP8NRG221132, SNP8NRG241930, rs3924999, rs2439272 and rs10503929),¹⁰⁰⁾ and reported that reduced PPI was associated to the rs4623951_T-rs3741775_G and rs4623951_T-rs2111902_T diplotypes of *DAO* gene,⁹⁹⁾ and to the SNP8NRG241930 G allele and particularly the rs6994992 T allele and rs2439272 C allele *NRG1* gene.¹⁰⁰⁾

The laboratory of Quednow *et al.*¹⁰¹⁻¹⁰³⁾ has reported associations of PPI with several genotypes in both healthy subjects and patients with schizophrenia. An association of PPI with the serotonin-2A receptor (*5-HT_{2A}R*) A1438G/T102C (rs6311/rs6313), *COMT* Val158Met (rs4680) and *NRG1* Arg38Gln (rs3924999) were investigated in healthy Caucasian subjects,¹⁰¹⁾ and increased PPI levels were found in homozygous for the *5-HT_{2A}R* T102C-T/A-1438 G-A allele. Increased PPI levels were also found in male subjects with the *COMT* Met158Met-

genotype, but no significant association of PPI with the *NRG1* Arg38Gln genotype was detected. Investigation of the impact of three *5-HT_{2A}R* polymorphisms (A-1438G, T102C, H452Y) on PPI in Caucasian schizophrenia patients¹⁰²⁾ showed that patients carrying the T102C TT and the A-1438G AA allele present significantly higher PPI levels compared with all other variants. In contrast, the H452Y polymorphism did not affect PPI. Quednow *et al.*¹⁰³⁾ also investigated the impact of the *COMT* Val158Met polymorphisms on PPI in Caucasian schizophrenic inpatients, and reported that patients carrying the Met/Met allele showed elevated PPI levels compared to other two genotypes. PPI was also influenced by two common nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) $\alpha 3$ subunit (*CHRNA3*) polymorphism (rs1051730/rs1317286) in healthy subjects and in patients with schizophrenia.¹⁰⁴⁾ Recently,¹⁰⁵⁾ the impact of the transcription factor 4 (TCF4) gene (rs9960767), a susceptibility gene for schizophrenia, on PPI was investigated in healthy subjects and in a schizophrenia spectrum group (including schizophrenia patients and individuals at high risk for schizophrenia), and in both samples PPI was strongly decreased in carriers of the schizophrenia risk allele C of the TCF4 gene.

Hong *et al.*¹⁰⁶⁾ examined the effects of the *NRG1* Arg38Gln polymorphism on PPI in patients with schizophrenia and in normal controls. They reported that PPI was lowest in the subjects who were homozygous for the minor allele A/A carriers, intermediate in A/G carriers and highest in homozygous major alleles G/G carriers in both patient and control groups. Greenbaum *et al.*¹⁰⁷⁾ reported an association of the reelin SNP rs7341475 with PPI. In addition, Hokyō *et al.*¹⁰⁸⁾ reported that, in both healthy subjects and patients with schizophrenia, human N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor 2B subunit gene (*GRIN2B*) polymorphism rs1019385 (T200G) did not show any significant influence on PPI, although it was significantly related to habituation of startle response. Finally, Hashimoto *et al.*¹⁰⁹⁾ reported that PPI deficits in schizophrenia were associated with PPI schizophrenia risk genotypes of three SNPs (rs11820062, rs2306365, rs7119750) in the *v-rel* avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A gene, which encodes the major component of the Nuclear factor kappa B (NF- κ B) complex.

All together, these data strongly support PPI as a poly-genetic trait that involves several neurotransmitter pathways and the use of PPI as a valid schizophrenia endophenotype. However, as noted previously, PPI can be affected by several factors, such as gender, smoking status

and antipsychotic medication, and future studies with large sample sizes that consider these effects are deemed required. Investigation of mechanism how these factors effect on PPI across genotypes will contribute to a better understanding of the fundamental neural mechanisms underlying sensorimotor gating and will certainly be most valuable in devising future approaches that aim to investigate the complex pathogenesis of psychiatric diseases.

EARLY PSYCHOSIS AND PPI

Research on early psychosis (ER) has been growing and PPI might also play an important role in this field.

In a 2-year follow-up study,¹¹⁰⁾ comparing ultra-high risk (UHR) adolescents with matched control group, UHR individuals showed reduced PPI at both baseline and 2 years compared with controls. Clinical improvement in UHR individuals was associated with an increase in PPI parameters. In another study,¹¹¹⁾ PPI of acoustic startle response was assessed in subjects with prodromal symptoms of schizophrenia, first-episode schizophrenia patients and healthy control subjects. Prodromal subjects and unmedicated patients with first-episode schizophrenia showed significant PPI deficits, whereas schizophrenia patients treated with risperidone had almost normal PPI. These studies, together with the evidence that antipsychotic-naïve schizophrenia patients^{65,68,77-80)} present PPI impairment, suggest that PPI disruption might be already present before the onset of psychosis and that PPI may represent a vulnerability marker for psychosis.

Intriguing results were found in a study¹¹²⁾ investigating PPI in EP, at risk (AR) for psychosis and comparison subjects at baseline and 6 months later. PPI was stable with repeated assessment and EP subjects had reduced PPI. The unexpected findings regard the fact that medication-naïve EP subjects, as well as AR subjects who later developed psychosis, had greater PPI compared to EP subjects with antipsychotic medication, and to AR subjects who did not develop psychosis, respectively, introducing the possibility of early compensatory changes that diverge from findings in chronic patients. Therefore, longitudinal studies following up the pathological change of startle modulation in a long period prior to the onset of the disease are required to determine the use of PPI for early detection of psychosis.

PPI IN CHILDREN AND DEVELOPMENTAL DISORDERS

Startle modulation is not consistent through children to adults. The neurophysiological mechanisms of PPI are considered to undergo development during early childhood and do not mature until about 8 years of age in both male and female subjects.^{113,114}

Several studies have revealed PPI impairment in children with psychiatric disease, such as the 22q11 deletion syndrome,¹¹⁵ Tourette's syndrome¹¹⁶ and primary nocturnal enuresis.¹¹⁷ On the other hand, children with autism,^{118,119} attention deficit hyperactivity disorder (ADHD),^{120,121} PTSD,¹²² did not show PPI deficits (in traditional PPI experimental paradigm).

It should be noted that discrepancy in PPI between children and adults can be found in some psychiatric diseases. For instance, although children with autism did not^{118,119} show PPI deficits, adults with ASD, such as autism¹²³ or Asperger's syndrome,¹²⁴ presented PPI impairments. Adults with PTSD also exhibited PPI deficits,^{125,126} while children¹²² or adolescent¹²⁷ with PTSD did not. The neurophysiological development related to PPI of startle response might not be relevant for some psychiatric diseases, such as ADHD, which did not exhibit PPI impairment in both children^{120,121} and adults,^{128,129} but might affect the discrepancy in PPI impairment between children and adults in other diseases, such as ASD or PTSD. Although PPI did not differ significantly between children with autism and normal age-matched controls, PPI of some controls were not evaluated, since they were rejected from the study for reasons such as drowsiness or small response.¹¹⁹ Patients with autism are known to have hyperacusia, and they might present a lower threshold of startle and elicit startle by weak stimuli which might not elicit startle in normal controls. It is important to determine an experimental paradigm which can assess sensorimotor gating in both children with ASD and typical development. Although PPI impairment is not apparent in children with autism, there might be deficits in the mechanism of startle response in children with ASD which would develop to PPI impairment when they become adults, and comprehensive investigation of startle response, including threshold to elicit startle, startle magnitude, as well as PPI, might contribute to uncover the impairment of the neural circuitry in autism. There are several attempts to develop experimental paradigm of PPI,^{114,130-135} including attentional modulation of PPI,^{114,132-135} and application of these paradigms might in-

form neurobiological basis underpinning PPI deficits in both children and adults with ASD.

CONCLUSION

PPI is a well-established neurophysiological index for translational research in psychiatric diseases. Recent studies from a variety of research areas all over the world have provided us important evidence to understand the neural mechanisms of sensorimotor gating, assessed by PPI. These findings will be most valuable in devising future studies that aim at investigating and understanding the complex pathogenesis of psychiatric diseases.

■ Acknowledgments

The authors gratefully thank Dr. Young-Chul Chung for inviting us to publish this review and Dr. Antonio Currais for editorial review.

This work was supported in part by Grants-in-Aid from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (H18-kokoro-005, H19-kokoro-002), the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (17591211, 18689030, 20591402, 21791130, 23890257), Intramural Research Grant (23-1) for Neurological and Psychiatric Disorders of NCNP, CREST of JST, Japan Foundation for Neuroscience and Mental Health, and Mitsubishi Pharma Research Foundation. The study sponsors had no further role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

REFERENCES

1. Geyer MA. *The family of sensorimotor gating disorders: comorbidities or diagnostic overlaps?* *Neurotox Res* 2006; 10:211-220.
2. Swerdlow NR, Weber M, Qu Y, Light GA, Braff DL. *Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research.* *Psychopharmacology (Berl)* 2008;199:331-388.
3. Fitch RH, Threlkeld SW, McClure MM, Peiffer AM. *Use of a modified prepulse inhibition paradigm to assess complex auditory discrimination in rodents.* *Brain Res Bull* 2008;76:1-7.
4. Li L, Du Y, Li N, Wu X, Wu Y. *Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats.* *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:1157-1167.
5. Powell SB, Zhou X, Geyer MA. *Prepulse inhibition and genetic mouse models of schizophrenia.* *Behav Brain Res* 2009;204:282-294.
6. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. *Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics.* *Psychophysiology* 1978;15:339-343.

7. Braff DL, Grillon C, Geyer MA. *Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry* 1992;49:206-215.
8. Geyer MA, Braff DL. *Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. Schizophr Bull* 1987;13:643-668.
9. Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL, Hackley S, Lipp OV, van Boxtel A. *Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. Psychophysiology* 2005;42:1-15.
10. Hasenkamp W, Norrholm SD, Green A, Lewison B, Boshoven W, Keyes M, et al. *Differences in startle reflex and prepulse inhibition in European-Americans and African-Americans. Psychophysiology* 2008;45:876-882.
11. Swerdlow NR, Talledo JA, Braff DL. *Startle modulation in Caucasian-Americans and Asian-Americans: a prelude to genetic/endophenotypic studies across the 'Pacific Rim'. Psychiatr Genet* 2005;15:61-65.
12. Swerdlow NR, Sprock J, Light GA, Cadenhead K, Calkins ME, Dobie DJ, et al. *Multi-site studies of acoustic startle and prepulse inhibition in humans: initial experience and methodological considerations based on studies by the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. Schizophr Res* 2007;92:237-251.
13. Tanibuchi Y, Fujita Y, Horio M, Iyo M, Hashimoto K. *Effects of quetiapine on dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits in mice: possible role of the $\alpha 1$ adrenergic receptor. Clin Psychopharmacol Neurosci* 2010;8:133-136.
14. Yang Y, Su Y, Guo C, Feng Y, Li J, Si T. *A comparison of developmental trajectories of prepulse inhibition between male and female rats. Clin Psychopharmacol Neurosci* 2010;8:160-166.
15. Hashimoto K, Fujita Y, Horio M, Hagiwara H, Tanibuchi Y, Iyo M. *Effects of cilostazol on dizocilpine-induced hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice. Clin Psychopharmacol Neurosci* 2010;8:74-78.
16. Cadenhead KS, Carasso BS, Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. *Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population. Biol Psychiatry* 1999;45:360-364.
17. Kumari V, Aasen I, Sharma T. *Sex differences in prepulse inhibition deficits in chronic schizophrenia. Schizophr Res* 2004;69:219-235.
18. Swerdlow NR, Hartman PL, Auerbach PP. *Changes in sensorimotor inhibition across the menstrual cycle: implications for neuropsychiatric disorders. Biol Psychiatry* 1997;41:452-460.
19. Aasen I, Kolli L, Kumari V. *Sex effects in prepulse inhibition and facilitation of the acoustic startle response: implications for pharmacological and treatment studies. J Psychopharmacol* 2005;19:39-45.
20. Abel K, Waikar M, Pedro B, Hemsley D, Geyer M. *Repeated testing of prepulse inhibition and habituation of the startle reflex: a study in healthy human controls. J Psychopharmacol* 1998;12:330-337.
21. Della Casa V, Höfer I, Weiner I, Feldon J. *The effects of smoking on acoustic prepulse inhibition in healthy men and women. Psychopharmacology (Berl)* 1998;137:362-368.
22. Swerdlow NR, Auerbach P, Monroe SM, Hartston H, Geyer MA, Braff DL. *Men are more inhibited than women by weak prepulses. Biol Psychiatry* 1993;34:253-260.
23. Swerdlow NR, Geyer MA, Hartman PL, Sprock J, Auerbach PP, Cadenhead K, et al. *Sex differences in sensorimotor gating of the human startle reflex: all smoke? Psychopharmacology (Berl)* 1999;146:228-232.
24. Swerdlow NR, Light GA, Cadenhead KS, Sprock J, Hsieh MH, Braff DL. *Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function. Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1325-1335.
25. Kumari V. *Sex differences and hormonal influences in human sensorimotor gating: implications for schizophrenia. Curr Top Behav Neurosci* 2011;8:141-154.
26. Kumari V, Soni W, Sharma T. *Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle response in schizophrenia. Hum Psychopharmacol* 2001;16:321-326.
27. George TP, Termine A, Sacco KA, Allen TM, Reutenauer E, Vessicchio JC, et al. *A preliminary study of the effects of cigarette smoking on prepulse inhibition in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. Schizophr Res* 2006;87:307-315.
28. Kumari V, Checkley SA, Gray JA. *Effect of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male smokers. Psychopharmacology (Berl)* 1996;128:54-60.
29. Rissling AJ, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH. *Effects of cigarette smoking on prepulse inhibition, its attentional modulation, and vigilance performance. Psychophysiology* 2007;44:627-634.
30. Swerdlow NR, Eastvold A, Gerbranda T, Uyan KM, Hartman P, Doan Q, et al. *Effects of caffeine on sensorimotor gating of the startle reflex in normal control subjects: impact of caffeine intake and withdrawal. Psychopharmacology (Berl)* 2000;151:368-378.
31. Flaten MA, Elden A. *Caffeine and prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. Psychopharmacology (Berl)* 1999;147:322-330.
32. Quednow BB, Kühn KU, Hoenig K, Maier W, Wagner M. *Prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in male MDMA ('ecstasy') users, cannabis users, and healthy controls. Neuropsychopharmacology* 2004;29:982-990.
33. Scholes-Balog KE, Martin-Iverson MT. *Cannabis use and sensorimotor gating in patients with schizophrenia and healthy controls. Hum Psychopharmacol* 2011;26:373-385.
34. Hutchison KE, Swift R. *Effect of d-amphetamine on prepulse inhibition of the startle reflex in humans. Psychopharmacology (Berl)* 1999;143:394-400.
35. Swerdlow NR, Stephany N, Wasserman LC, Talledo J, Shoemaker J, Auerbach PP. *Amphetamine effects on prepulse inhibition across-species: replication and parametric extension. Neuropsychopharmacology* 2003;28:640-650.
36. Geyer MA. *Are cross-species measures of sensorimotor gating useful for the discovery of procognitive cotreatments for schizophrenia? Dialogues Clin Neurosci* 2006;8:9-16.
37. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. *Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:117-154.
38. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. *Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:234-258.
39. Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA. *Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry* 1994;51:139-154.
40. Braff DL, Geyer MA. *Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. Arch Gen Psychiatry* 1990;47:181-188.
41. McGhie A, Chapman J. *Disorders of attention and per-*

- ception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 1961; 34:103-116.
42. Braff DL, Geyer MA, Light GA, Sprock J, Perry W, Cadenhead KS, et al. Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:171-178.
 43. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007;33:21-32.
 44. Braff DL, Light GA. The use of neurophysiological endophenotypes to understand the genetic basis of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:125-135.
 45. Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1242-1250.
 46. Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull* 2007;33:69-94.
 47. Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM, Diaz M, Braff DL. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry* 2000;157:1660-1668.
 48. Kumari V, Das M, Zachariah E, Ettinger U, Sharma T. Reduced prepulse inhibition in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Psychophysiology* 2005;42:588-594.
 49. Anokhin AP, Heath AC, Myers E, Ralano A, Wood S. Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans. *Neurosci Lett* 2003;353:45-48.
 50. Hasenkamp W, Epstein MP, Green A, Wilcox L, Boshoven W, Lewison B, et al. Heritability of acoustic startle magnitude, prepulse inhibition, and startle latency in schizophrenia and control families. *Psychiatry Res* 2010;178:236-243.
 51. Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL. Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1862-1867.
 52. Takahashi H, Iwase M, Canuet L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, et al. Relationship between prepulse inhibition of acoustic startle response and schizotypy in healthy Japanese subjects. *Psychophysiology* 2010;47:831-837.
 53. Kumari V, Toone B, Gray JA. Habituation and prepulse inhibition of the acoustic startle reflex: Effects of smoking status and psychosis-proneness. *Personal Individ Differ* 1997;23:183-191.
 54. Simons RF, Giardina BD. Reflex modification in psychosis-prone young adults. *Psychophysiology* 1992;29:8-16.
 55. Swerdlow NR, Filion D, Geyer MA, Braff DL. "Normal" personality correlates of sensorimotor, cognitive, and visuospatial gating. *Biol Psychiatry* 1995;37:286-299.
 56. Takahashi H, Iwase M, Ishii R, Ohi K, Fukumoto M, Azechi M, et al. Impaired prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in Japanese patients with schizophrenia. *Neurosci Res* 2008;62:187-194.
 57. Moriwaki M, Kishi T, Takahashi H, Hashimoto R, Kawashima K, Okochi T, et al. Prepulse inhibition of the startle response with chronic schizophrenia: a replication study. *Neurosci Res* 2009;65:259-262.
 58. Kunugi H, Tanaka M, Hori H, Hashimoto R, Saitoh O, Hironaka N. Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Neurosci Res* 2007;59:23-28.
 59. Kumari V, Soni W, Sharma T. Prepulse inhibition of the startle response in risperidone-treated patients: comparison with typical antipsychotics. *Schizophr Res* 2002;55:139-146.
 60. Carroll CA, O'Donnell BF, Shekhar A, Hetrick WP. The effects of olanzapine on sensory gating in healthy participants. *Schizophr Res* 2004;66:187-189.
 61. Leumann L, Feldon J, Vollenweider FX, Ludewig K. Effects of typical and atypical antipsychotics on prepulse inhibition and latent inhibition in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52:729-739.
 62. Minassian A, Feifel D, Perry W. The relationship between sensorimotor gating and clinical improvement in acutely ill schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2007;89:225-231.
 63. Oranje B, Van Oel CJ, Gispen-De Wied CC, Verbaten MN, Kahn RS. Effects of typical and atypical antipsychotics on the prepulse inhibition of the startle reflex in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:359-365.
 64. Quednow BB, Wagner M, Westheide J, Beckmann K, Bliessener N, Maier W, et al. Sensorimotor gating and habituation of the startle response in schizophrenic patients randomly treated with amisulpride or olanzapine. *Biol Psychiatry* 2006;59:536-545.
 65. Weike AI, Bauer U, Hamm AO. Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:61-70.
 66. Wynn JK, Green MF, Sprock J, Light GA, Widmark C, Reist C, et al. Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on prepulse inhibition in schizophrenia patients: a double-blind, randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2007;95:134-142.
 67. Kishi T, Moriwaki M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Fukuo Y, et al. Effect of aripiprazole, risperidone, and olanzapine on the acoustic startle response in Japanese chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 209:185-190.
 68. Mackeprang T, Kristiansen KT, Glenthøj BY. Effects of antipsychotics on prepulse inhibition of the startle response in drug-naïve schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2002; 52:863-873.
 69. Perry W, Feifel D, Minassian A, Bhattacharjee I, Braff DL. Information processing deficits in acutely psychotic schizophrenia patients medicated and unmedicated at the time of admission. *Am J Psychiatry* 2002;159:1375-1381.
 70. Duncan E, Szilagy S, Schwartz M, Kunzova A, Negi S, Efferen T, et al. Prepulse inhibition of acoustic startle in subjects with schizophrenia treated with olanzapine or haloperidol. *Psychiatry Res* 2003;120:1-12.
 71. Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA. Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:596-602.
 72. Ludewig K, Vollenweider FX. Impaired sensorimotor gating in schizophrenia with deficit and with nondeficit syndrome. *Swiss Med Wkly* 2002;132:159-165.
 73. Perry W, Braff DL. Information-processing deficits and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:363-367.
 74. Wynn JK, Sergi MJ, Dawson ME, Schell AM, Green MF. Sensorimotor gating, orienting and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;73:319-325.
 75. Kumari V, Peters ER, Fannon D, Premkumar P, Aasen I, Cooke MA, et al. Uncontrollable voices and their relationship to gating deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;101:185-194.
 76. Duncan EJ, Bollini AM, Lewison B, Keyes M, Jovanovic

- T, Gaytan O, et al. Medication status affects the relationship of symptoms to prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006;145:137-145.
77. Ludewig K, Geyer MA, Vollenweider FX. Deficits in prepulse inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003;54:121-128.
 78. Hammer TB, Oranje B, Fagerlund B, Bro H, Glenthøj BY. Stability of prepulse inhibition and habituation of the startle reflex in schizophrenia: a 6-year follow-up study of initially antipsychotic-naïve, first-episode schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:913-925.
 79. Aggermaes B, Glenthøj BY, Ebdrup BH, Rasmussen H, Lublin H, Oranje B. Sensorimotor gating and habituation in antipsychotic-naïve, first-episode schizophrenia patients before and after 6 months' treatment with quetiapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1383-1395.
 80. Csomor PA, Yee BK, Feldon J, Theodoridou A, Studerus E, Vollenweider FX. Impaired prepulse inhibition and prepulse-elicited reactivity but intact reflex circuit excitability in unmedicated schizophrenia patients: a comparison with healthy subjects and medicated schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2009;35:244-255.
 81. Vollenweider FX, Barro M, Csomor PA, Feldon J. Clozapine enhances prepulse inhibition in healthy humans with low but not with high prepulse inhibition levels. *Biol Psychiatry* 2006;60:597-603.
 82. Csomor PA, Stadler RR, Feldon J, Yee BK, Geyer MA, Vollenweider FX. Haloperidol differentially modulates prepulse inhibition and p50 suppression in healthy humans stratified for low and high gating levels. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:497-512.
 83. Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:194-215.
 84. Du Y, Wu X, Li L. Differentially organized top-down modulation of prepulse inhibition of startle. *J Neurosci* 2011;31:13644-13653.
 85. Kumari V, Antonova E, Zachariah E, Galea A, Aasen I, Ettinger U, et al. Structural brain correlates of prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy humans. *Neuroimage* 2005;26:1052-1058.
 86. Kumari V, Fannon D, Geyer MA, Premkumar P, Antonova E, Simmons A, et al. Cortical grey matter volume and sensorimotor gating in schizophrenia. *Cortex* 2008;44:1206-1214.
 87. Kumari V, Antonova E, Geyer MA, Ffytche D, Williams SC, Sharma T. A fMRI investigation of startle gating deficits in schizophrenia patients treated with typical or atypical antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:463-477.
 88. Kumari V, Gray JA, Geyer MA, ffytche D, Soni W, et al. Neural correlates of tactile prepulse inhibition: a functional MRI study in normal and schizophrenic subjects. *Psychiatry Res* 2003;122:99-113.
 89. Campbell LE, Hughes M, Budd TW, Cooper G, Fulham WR, Karayanidis F, et al. Primary and secondary neural networks of auditory prepulse inhibition: a functional magnetic resonance imaging study of sensorimotor gating of the human acoustic startle response. *Eur J Neurosci* 2007;26:2327-2333.
 90. Hazlett EA, Buchsbaum MS, Zhang J, Newmark RE, Glanton CF, Zelmanova Y, et al. Frontal-striatal-thalamic mediodorsal nucleus dysfunction in schizophrenia-spectrum patients during sensorimotor gating. *Neuroimage* 2008;42:1164-1177.
 91. Hazlett EA, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Singer MB, Germans MK, Schnur DB, et al. Prefrontal cortex glucose metabolism and startle eyeblink modification abnormalities in unmedicated schizophrenia patients. *Psychophysiology* 1998;35:186-198.
 92. Thaker GK. Neurophysiological endophenotypes across bipolar and schizophrenia psychosis. *Schizophr Bull* 2008;34:760-773.
 93. Roussos P, Giakoumaki SG, Rogdaki M, Pavlakis S, Frangou S, Bitsios P. Prepulse inhibition of the startle reflex depends on the catechol O-methyltransferase Val158Met gene polymorphism. *Psychol Med* 2008;38:1651-1658.
 94. Giakoumaki SG, Roussos P, Bitsios P. Improvement of prepulse inhibition and executive function by the COMT inhibitor tolcapone depends on COMT Val158Met polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:3058-3068.
 95. Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P. The dopamine D(3) receptor Ser9Gly polymorphism modulates prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Biol Psychiatry* 2008;64:235-240.
 96. Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P. A risk *PRODH* haplotype affects sensorimotor gating, memory, schizotypy, and anxiety in healthy male subjects. *Biol Psychiatry* 2009;65:1063-1070.
 97. Liu H, Heath SC, Sobin C, Roos JL, Galke BL, Blundell ML, et al. Genetic variation at the 22q11 *PRODH2/DGCR6* locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:3717-3722.
 98. Li T, Ma X, Sham PC, Sun X, Hu X, Wang Q, et al. Evidence for association between novel polymorphisms in the *PRODH* gene and schizophrenia in a Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;129B:13-15.
 99. Roussos P, Giakoumaki SG, Adamaki E, Anastasios G, Nikos RK, Bitsios P. The association of schizophrenia risk D-amino acid oxidase polymorphisms with sensorimotor gating, working memory and personality in healthy males. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1677-1688.
 100. Roussos P, Giakoumaki SG, Adamaki E, Bitsios P. The influence of schizophrenia-related neuregulin-1 polymorphisms on sensorimotor gating in healthy males. *Biol Psychiatry* 2011;69:479-486.
 101. Quednow BB, Schmechtig A, Ettinger U, Petrovsky N, Collier DA, Vollenweider FX, et al. Sensorimotor gating depends on polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase, but not on neuregulin-1 Arg38Gln genotype: a replication study. *Biol Psychiatry* 2009;66:614-620.
 102. Quednow BB, Kühn KU, Mössner R, Schwab SG, Schuhmacher A, Maier W, et al. Sensorimotor gating of schizophrenia patients is influenced by 5-HT2A receptor polymorphisms. *Biol Psychiatry* 2008;64:434-437.
 103. Quednow BB, Wagner M, Mössner R, Maier W, Kühn KU. Sensorimotor gating of schizophrenia patients depends on Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism. *Schizophr Bull* 2010;36:341-346.
 104. Petrovsky N, Quednow BB, Ettinger U, Schmechtig A, Mössner R, Collier DA, et al. Sensorimotor gating is associated with *CHRNA3* polymorphisms in schizophrenia and healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1429-1439.
 105. Quednow BB, Ettinger U, Mössner R, Rujescu D, Giegling I, Collier DA, et al. The schizophrenia risk allele C of the *TCF4* rs9960767 polymorphism disrupts sensorimotor gat-

- ing in schizophrenia spectrum and healthy volunteers. *J Neurosci* 2011;31:6684-6691.
106. Hong LE, Wonodi I, Stine OC, Mitchell BD, Thaker GK. Evidence of missense mutations on the neuregulin 1 gene affecting function of prepulse inhibition. *Biol Psychiatry* 2008;63:17-23.
 107. Greenbaum L, Levin R, Lerer E, Alkelai A, Kohn Y, Heresco-Levy U, et al. Association of reelin (RELN) single nucleotide polymorphism rs7341475 with prepulse inhibition in the Jewish Israeli population. *Biol Psychiatry* 2011;69:e17-e18.
 108. Hokyo A, Kanazawa T, Uenishi H, Tsutsumi A, Kawashige S, Kikuyama H, et al. Habituation in prepulse inhibition is affected by a polymorphism on the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B). *Psychiatr Genet* 2010;20:191-198.
 109. Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, et al. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1921-1931.
 110. Ziermans T, Schothorst P, Magnée M, van Engeland H, Kemner C. Reduced prepulse inhibition in adolescents at risk for psychosis: a 2-year follow-up study. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:127-134.
 111. Quednow BB, Frommann I, Berning J, Kühn KU, Maier W, Wagner M. Impaired sensorimotor gating of the acoustic startle response in the prodrome of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;64:766-773.
 112. Cadenhead KS. Startle reactivity and prepulse inhibition in prodromal and early psychosis: effects of age, antipsychotics, tobacco and cannabis in a vulnerable population. *Psychiatry Res* 2011;188:208-216.
 113. Ornitz EM, Guthrie D, Sadeghpour M, Sugiyama T. Maturation of prestimulation-induced startle modulation in girls. *Psychophysiology* 1991;28:11-20.
 114. Ornitz EM, Guthrie D, Kaplan AR, Lane SJ, Norman RJ. Maturation of startle modulation. *Psychophysiology* 1986;23:624-634.
 115. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Karayiorgou M. Lower prepulse inhibition in children with the 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2005;162:1090-1099.
 116. Swerdlow NR, Karban B, Ploum Y, Sharp R, Geyer MA, Eastvold A. Tactile prepuff inhibition of startle in children with Tourette's syndrome: in search of an "fMRI-friendly" startle paradigm. *Biol Psychiatry* 2001;50:578-585.
 117. Ornitz EM, Russell AT, Hanna GL, Gabikian P, Gehricke JG, Song D, et al. Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry* 1999;45:1455-1466.
 118. Yuhas J, Cordeiro L, Tassone F, Ballinger E, Schneider A, Long JM, et al. Brief report: Sensorimotor gating in idiopathic autism and autism associated with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 2011;41:248-253.
 119. Ornitz EM, Lane SJ, Sugiyama T, de Traversay J. Startle modulation studies in autism. *J Autism Dev Disord* 1993;23:619-637.
 120. Ashare RL, Hawk LW Jr, Shiels K, Rhodes JD, Pelham WE Jr, Waxmonsky JG. Methylphenidate enhances prepulse inhibition during processing of task-relevant stimuli in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychophysiology* 2010;47:838-845.
 121. Hawk LW Jr, Yartz AR, Pelham WE Jr, Lock TM. The effects of methylphenidate on prepulse inhibition during attended and ignored prestimuli among boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;165:118-127.
 122. Ornitz EM, Pynoos RS. Startle modulation in children with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146:866-870.
 123. Perry W, Minassian A, Lopez B, Maron L, Lincoln A. Sensorimotor gating deficits in adults with autism. *Biol Psychiatry* 2007;61:482-486.
 124. McAlonan GM, Daly E, Kumari V, Critchley HD, van Amelsvoort T, Suckling J, et al. Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* 2002;125:1594-1606.
 125. Grillon C, Morgan CA 3rd, Davis M, Southwick SM. Effects of experimental context and explicit threat cues on acoustic startle in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1998;44:1027-1036.
 126. Grillon C, Morgan CA, Southwick SM, Davis M, Charney DS. Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 1996;64:169-178.
 127. Lipschitz DS, Mayes LM, Rasmussen AM, Anyan W, Billingslea E, Gueorguieva R, et al. Baseline and modulated acoustic startle responses in adolescent girls with posttraumatic stress disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:807-814.
 128. Feifel D, Minassian A, Perry W. Prepulse inhibition of startle in adults with ADHD. *J Psychiatr Res* 2009;43:484-489.
 129. Hanlon MC, Karayanidis F, Schall U. Intact sensorimotor gating in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:701-707.
 130. Hince DA, Martin-Iverson MT. Differences in prepulse inhibition (PPI) between Wistar and Sprague-Dawley rats clarified by a new method of PPI standardization. *Behav Neurosci* 2005;119:66-77.
 131. Csomor PA, Yee BK, Vollenweider FX, Feldon J, Nicolet T, Quednow BB. On the influence of baseline startle reactivity on the indexation of prepulse inhibition. *Behav Neurosci* 2008;122:885-900.
 132. Scholes KE, Martin-Iverson MT. Disturbed prepulse inhibition in patients with schizophrenia is consequential to dysfunction of selective attention. *Psychophysiology* 2010;47:223-235.
 133. Kedzior KK, Martin-Iverson MT. Attention-dependent reduction in prepulse inhibition of the startle reflex in cannabis users and schizophrenia patients—a pilot study. *Eur J Pharmacol* 2007;560:176-182.
 134. Hazlett EA, Romero MJ, Haznedar MM, New AS, Goldstein KE, Newmark RE, et al. Deficient attentional modulation of startle eyeblink is associated with symptom severity in the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 2007;93:288-295.
 135. Dawson ME, Schell AM, Hazlett EA, Nuechterlein KH, Filion DL. On the clinical and cognitive meaning of impaired sensorimotor gating in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000;96:187-197.

巻頭言

災害時に見えてくる，これからの
子どものメンタルヘルス対策
に必要なこと

神尾陽子

2011年3月11日に東日本を襲った未曾有の大地震発生から4か月が過ぎ、改めて被害に遭われた方々に、心よりお見舞いとお悔やみを申し上げるとともに、これからの復興と健康な生活の回復に向けての道のりに1日も早く希望の光が見えてくることをお祈り申し上げたい。被災地では復興へ向けての立て直しに懸命に取り組まれているところであるが、阪神・淡路大震災や新潟県中越地震の際に、被災者を対象とした健康診断や健康相談活動が住民の心のケアに役立ったという例が報告されており、今、子どものメンタルヘルス対策が優先的に取り組まれようとしていることは、喜ばしいことである。その際、過去の災害支援の経験から、柔軟で個別的な支援を心がけ、この時期にはつきりしてくる個人格差や問題の個別化に対応していくべきである。この個人差に注目した発達についての研究では、レジリエンス、あるいはposttraumatic growthという逆境の中でもポジティブに成長していく人々がいることが指摘されており、このような発達の観点からは、個別性と発達段階を考慮した地域サポートが鍵となる。個人差を拡大するリスク要因は、被害の程度などの環境要因から、年齢、身体的・精神的・知的障害の有無、そしてパーソナリティに至る個体要因までさまざまである。もちろん、これらの要因が確実に予測できるとは限らないが、今回のようにとてつもなく大きな災害で

は、リスク要因を持つ、いわゆる災害弱者をきちんとケアしていかなければならない。そのために、地域では組織的な取り組みが必要である。

今回の東日本大震災の被災地域は、医療全般に医師不足の地域であり、子どものメンタルヘルスについても空白地帯であった。これからの中長期的な災害後のメンタルケアは、日本児童青年精神医学会や日本小児科学会など関連学会が自治体と共同して計画している専門医の派遣なども意義が大きい。これまで欠けていた、地域内の子どものメンタルケアの体制整備とサポートの継続性こそ必要不可欠である。このような実情を踏まえて、国や被災自治体、大学などが連携して、先例のない大規模かつ長期的なメンタルヘルス・サービス体制の構築に取り組もうとしているが、この大事業の成功を心から願うとともに、これまでなかなか克服できなかったバリアを越える、新しい地域モデルとなることを期待する。ここでいうバリアとは、まず、保健医療と教育の縦割り体制であり、第二に、一般小児科医と(児童)精神科医の協力体制の不足であり、第三に、児童精神科医と成人精神科医の連携の不足、などを指す。

わが国の子どものメンタルヘルスの現状はどうか。専門医や専門的医療機関の偏在と絶対的不足は慢性的である。いまだに1次医療が不在で、問題があればいきなり大学病院や専門病

院などの3次医療に長い待機期間を経て受診しなくてはならないといった地域も少なくない。このため、厚生労働省は昨年度まで3年間のモデル事業(「子どもの心の診療拠点病院機構推進事業」)を実施し、地域の一般小児科医あるいは一般精神科医による1次診療から、入院機能も持つ中核的医療機関での専門医による2次あるいは3次診療までの体制整備を試みた。今年度からは、その後継事業として「子どもの心の診療ネットワーク化」が目標とされている。

自閉症についていえば、未診断、未支援、未治療のまま成人となったケースに、社会不適応、うつ病や不安障害の併発が多くみられることが知られている。オバマ大統領は、2009年に全米規模での2歳児を対象とする自閉症スクリーニングの実施と早期治療の推進を明言した。わが国でも、発達障害者支援法のもとで、自閉症の早期発見・早期支援が徐々に進められている。既存の乳幼児健診システムに、1歳6か月時点で数項目を追加すれば、これまで見逃されてきた、知能や言語に遅れのない広汎性発達障害の子どもを同定することができ、早期支援につなげることが可能となる。最近終了した私たちの構造化面接を用いた疫学調査では、地域の小学校の通常学級には、多くの未診断の広汎性発達障害児がおり、その約8割がDSM-IV-TRの注意欠如・多動性障害、不安障害、反抗挑戦性障害のいずれかの診断基準に合致していることが明らかにされた。また質問紙を用いた全国調査の結果からは、広汎性発達障害が疑われる小中学生男子の約8割、女子の約7割に臨床レベルの情緒や行動の問題が併存することがわかった。生後まもなくから自閉的特徴が明らかな子どもは、そうでない子どもに比べて、学童期のメンタルヘルス変調のリスクが高くなる、といえる。一方、成人を対象とした米

国の調査からは、これまで成人の疾患と考えられてきたうつ病や不安障害などに罹患する人々の約半数が、14歳までの児童期に初発することが明らかになった。このことから、精神疾患の発症リスクが高まる児童期後半から思春期にかけてのメンタルヘルス対策が重要であることが明らかである。

翻って、乳幼児期の自閉症の早期診断は、早期療育へのメリットだけでなく、継続性という点で学童や青年・成人のメンタルヘルスの予防や対応にもメリットが予測される。乳幼児スクリーニングの後も長期間に及ぶサーベイランス体制を地域で整備していけば、子どもが保育所や幼稚園、そして学校にあがってからも、継続的にかつ保健医療領域や教育領域という横の連携を加えて、子どものメンタルヘルスを守ることができるのではないだろうか。日本の乳幼児健診システムは、これまで主に小児科医療が支えてきた。これからは、精神科医療が地域の小児科医療と協同を強めて、子どものメンタルヘルス対策に貢献することが求められている。

今日の災害対策という特殊な枠組みの中での多角的協同作業により、これまで指摘されてきたバリアが取り除かれ、その境界線がファジーになってくることを願っている。被災地で子どものメンタルヘルスが優先的に取り組まれようとしていることは喜ばしいことで、今回、子どものメンタルヘルスに必要とされる地域ケア・システムは、わが国において広く一般に有用なモデルとなるに違いない。そして、これから始まる子どもの心のケアに関する新事業には、児童期に限局することなく、ライフスパンを通したメンタルヘルスに普遍的な対策となっていくものとして、注目している。

(国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部)

特別講演

そだちの凸凹（発達障害）とそだちの不全（子ども虐待）

杉山 登志郎*¹

Developmental differentiations and maltreatment of children

Toshiro Sugiyama *¹

*¹ Hamamatsu University School of Medicine

1. 発達障害は多因子モデル

最近の知見の中で最も重要と考えられる所見は、多くの発達障害が多因子モデルであることが明らかになったことです。多因子モデルとは、疾病が素因と環境因で生じるというモデルです。ここでいう環境因とはエピジェネティクス (epigenetics) と呼ばれる遺伝情報の読み出し過程において、そのスイッチのオン・オフに環境からの影響を受けるといふ現象です。例えば喫煙によるニコチンの暴露で初めてスイッチがオンになる遺伝子などが知られています。多因子モデルでは、いくつもの因子の集積によって発症のリスクが高まるのです。

このモデルは多くの慢性疾患と同じです。例えば糖尿病の素因を持つものは単一ではなく、また非常に多いのですが、全てが発症するわけではありません。

さてこのモデルで考えた時に、幾つかの考慮すべき問題が浮かび上がって来ます。多因子モデルにおいて、素因を有するものは、発症するものの少なくとも5倍以上であることが知られています。素因を持つものは、発達障害の基盤を形成する認知特性によく似た認知の特徴をもっていますが、その大半は、適応障害は認められません。しかし両者の間には連続性があります。つまり臨床的な観点からは、現在において適応障害を有しないグループにおいても、予防的な関与が必要です。

筆者は素因レベルを表す言葉を模索する中で、単直に発達凸凹と呼べばよいのではないかと考えました。凹凸ではなく凸凹であるのは、この様な認知特性は、決してマイナスとは限らないからです。最近になって、偉人や天才として顕彰されてきた人の中に特にアスペルガー障害と考えられる人が数多く存在するという指摘がなされるようになって来ました。この視点からとらえ直せば見れば、むしろ多くの優秀な人々が凸凹を有していることも明らかです。狭義の発達障害とは、発達凸凹+適応障害のグループになります。

では、糖尿病における肥満のような、発達凸凹において適応障害をもたらす増悪因子とは一体何でしょうか。

これは実は結論が出ています。それは子ども虐待や、学校でのいじめといった迫害体験です。中でも子ども虐待、そこまで行かなくとも子そだて不全があった場合において、発達凸凹が高頻度に、発達障害へと転じてしまうのです。

子ども虐待をはじめとする慢性のトラウマが脳に器質的な変化を引き起こすことは、21世紀になって様々な脳画像研究のデータが報告され、確実になって来ました。トラウマによって脳自体の器質的、機能的変化が引き起こされるという事実を見る限り、少なくともその一部は、先に述べたエピジェネティックな干渉と考えざるを得ません。

発達凸凹と子そだて不全は複雑に絡み合いま

*¹ 浜松医科大学 児童青年期精神医学講座

す。発達凸凹は子そだて不全の高リスクを産み、その一方で、子そだて不全の結果、発達障害に非常に類似した臨床像がもたらされます。さらに両方が掛け算になっている場合も珍しくありません。珍しく無いどころか、こじれた症例においては、しばしば発達凸凹と子そだて不全の両方が認められるのです。

2. 子ども虐待と発達障害

表1をご覧ください。あいち小児保健医療総合センター（以下あいち小児センター）の子ども虐待専門外来に受診をした被虐待児1,036名の精神医学的診断です。

上から3つまでは発達障害であり、その合計は53%と過半数を超えるのです。反応性愛着障害からPTSDまでは子ども虐待の後遺症です。そして、反抗挑戦症障がいと行為障害は非行系の問題です。つまり子ども虐待への対応には、発達障害への対応と、虐待の後遺症への治療と、非行への対処が必要になるのです。

先に述べたように、虐待の結果生じる反応性愛着障害は発達障害との区別が非常に困難な臨床像を呈する場合があります。実際の症例ではニワトリタマゴが判然としない場合が少なくありません。

しかしながら筆者は、多数の症例を診る内に異なった視点で見ようになりました。それは1人の子どもが沢山の診断カテゴリーを満たすという事実です。精神科疾患は車の故障に喩えればいわば部分の故障です。ところが子ども虐待の場合は、人間の基礎に当たる愛着の形成の部分に既に

障害を来してきます。これはいわば車が水没した様なもので、あちらこちらに故障が多発的に生じてくるのです。しかも時間的な推移があります。

幼児期は愛着障害、学童期になると多動性行動障害、思春期には、解離性障害および／または行為障害、成人期になると多重人格や薬物依存など反社会的な人格という変化です。この現象、1人の子どもが沢山の診断基準を年齢によって渡り歩く、は正式には異型連続性と言います。筆者はもう少し分かりやすい言葉がないかと思い、最近では出世魚現象と呼んでいます。この視点に立ったときに、発達障害も one of them と言うことが出来るかもしれません。

この様な変化が脳の器質的な機能的な変化を基盤として起きることが先に述べたように示されています。子ども虐待は脳に、一般的な発達障害など比較にならない程のダメージを引き起こすのです。この点を考えると、この変化はエビジェネティックなものと考えざるを得ません。

3. 愛着の重要さ

子ども虐待によってもたらされる障害の中でも、問題の中心は愛着障害にあります。愛着の形成は、言うまでもなくその後の社会性の基盤となるものです。愛着の形成が対人関係の基盤のみならず、情動コントロールの基盤、さらには社会的な行動の中核であることに注目してください。愛着行動はそもそも幼児が不安に駆られたときに愛着者の存在によってその不安をなだめる行動です。愛着行動が繰り返される中で、子どもの中に養育者は内在化され、そのイメージの想起のみで、子どもは不安を来さなくなってきました。この内在化された養育者のまなざしこそ、発達障害の有無を問わず、社会的な行動を子どもにうながす動因になるのです。このことは、子ども虐待臨床において愛着障害の児童の臨床に携わると非常に良く見えて来ます。愛着障害を抱える子どもは、頭で悪いと分かっているにもかかわらず例えば盗みなどを容易に反復させてしまいます。それは非社会的な行動を取るその瞬間に歯止めとなる、愛着者のまなざしを内に持たないからです。

さらに愛着それ自体がトラウマの防御壁になる

表1 子ども虐待に認められた依存症 (N=1036)

併存症	合計	%
広汎性発達障害	300	29.0
注意欠陥多動性障害	162	15.6
その他の発達障害	91	8.8
反応性愛着障害	438	42.3
難解性障害	512	49.4
PTSD	339	32.7
反抗挑戦性障害	202	19.5
行為障害	279	26.9

ことにも注意してほしいのです。われわれが辛い体験のさなかに、どうやって自ら慰めあるいは奮い立たせるのか思い出してみてください。愛着を形作る他者（人間とは限りません）の内なる記憶とまなざしによって、われわれは苦境に立ち向かうことが可能になるのです。従って、愛着未形成の子どもの場合、内側から不安をなだめる内在化された他者を欠くがため、不安をコントロールするすべを知りません。その結果、トラウマが自己の中核に直接突入する構造が作られてしまいます。それを守る手段は解離以外にありません。つまりトラウマ記憶を切り離すことで防衛を計ります。すると、今度は切り離された部分が中核になって、新たな人格が成長を始めるという病理が展開して行くのです。

発達障害症臨床において愛着の形成は重要な課題になります。この愛着形成を困難にする要因には3つあります。第1に子どもの広汎性発達障害の存在、第2に子どもの多動性行動障害の存在、第3に母親の広汎性発達障害（凸凹）の存在です。

広汎性発達障害においては、知覚過敏性などの問題に妨げられて、知的な障害がなくとも愛着の形成は遅れるのが普通です。高機能児であっても、本格的な愛着の形成は小学校年代に入ってからになります。従って、小学校年代において、きちんと子どもの甘えを両親に受け入れてもらうことがとても大事です。さらに多動性行動障害の存在は、これもまた愛着の形成に著しい悪影響を与えます。Wingの自閉症の臨床分類における孤立型とは知覚過敏性の高い群、積極奇異型とは多動を伴った群のことです。注意欠陥多動性障害においても愛着の形成の遅れが認められます。この修復は広汎性発達障害と同様小学校年代になります。

ここで問題になるのは、やはり子ども虐待です。特に高機能広汎性発達障害は子ども虐待の高リスクになるからです。その理由は、診断が遅れやすいこと、そして未診断の状況での愛着形成の遅れは、養育者側に非常に強い欲求不満を作るからです。従って、養育者には今後の見通しを伝えること、具体的には小学校年代になると非常に接

するのが楽になること、さらに小学校中学年になるとすぐ親に甘えるようになることなどを、既に幼児期においてきちんと伝えておくことが必要です。

もう1つ特殊な状況があります。われわれがはじめに「母子アスペ」という問題に気付いたのは、入院治療を必要とするこじれた症例において、これまでよく知られていた、子どもの父親も広汎性発達障害の特性を持つ人というパターンではなく、母親の方に広汎性発達障害のパターンを持つ人が少なからず認められたことからでした。ちなみにこの母子例の母親において、精神科未受診者はほとんど存在せず、実に様々な診断を受けていましたが、発達障害診断を既に受けていた者は皆無でした。

ひとたびこの視点が与えられると、そのような症例が非常に多いことに気付かざるを得ませんでした。どうやら高機能広汎性発達障害（凸凹）の成人が惹かれ結婚をする可能性が高いペアは二つあって、一つは高機能広汎性発達障害同士、もう一つは高機能広汎性発達障害と元被虐待児という組み合わせなのではないかと思われれます。前者は認知特性の類似から、後者はおそらく人との距離に苦しむ元被虐待児である成人において、対人距離が遠い高機能広汎性発達障害（凸凹）者のパートナーを選ばせるのではないのでしょうか。従って両親共にという場合も決して少なくないのです。

われわれの臨床経験では母子アスペ群において実に8割までに子ども虐待が認められました。さらに虐待まで行かなくとも学校と対立してしまうなど子どもの為に環境を整えるといった配慮が出来ないために起きるトラブルを抱えている場合が少なくありませんでした。この様な場合の解決方法は、母子共にカルテを作り、並行治療を行うことでした。

4. 発達障害とトラウマ体験

発達障害の一般的な経過は、発達や社会性が徐々に向上して行く過程です。ところがここに子育て不全や集団教育におけるいじめといった迫害体験が加わると、俄に不良な経過を辿るようになってきます。いじめの影響も軽いものではありません。