脳科学研究戦略推進プログラム

公開シンポジウム in KYOTO

報告書

心をささえる脳のはたらき

精神疾患の
予防・治療に向けた研究から
わかってきた脳のしくみ

平成24年9月8日(土)開催

京都烏丸コンベンションホール

主催：文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」

開催に当たって

文部科学省では『社会に貢献する脳科学』の実現を目指し、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進するため、脳科学委員会における議論を踏まえ、重点的に推進すべき政策課題を設定し、その課題解決に向けて「脳科学研究戦略推進プログラム」（脳プロ）を平成20年度より開始しています。

脳プロでは、本事業による研究成果や活動について、広く一般の皆様に御理解を深めていただくとともに、多くの御意見、御要望を頂くことを目的として、毎年、公開シンポジウムを開催しております。関西では、今回で2回目の開催となります。講演や体験展示を通じて、本事業の成果や活動に触れていただき、幅広い御意見を頂けますと幸いです。

今後とも、皆様方の御支援・御協力を頂きますよう、よろしくお願いいたします。

開催日時：平成24年9月8日（土）
会場：京都烏丸コンベンションホール
主催：文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」
参加人数：218名

脳プロ 公開シンポジウム in KYOTO

心をささえる脳のはたらき

～精神疾患の予防・治療に向けた研究からわかってきた脳のしくみ～

contents

目次

開会挨拶 | プログラムディレクター 津本忠治 ---------- p01

講演

基調講演 | 「現代社会における精神疾患研究の重要性」
プログラムディレクター 津本 忠治 ---------- p02

講演1 | 「人生の各ステージに発症するうつ病の発症脆弱性とその診断・治療」
群馬大学大学院医学系研究科 三國 雅彦 ---------- p05

講演2 | 「ヒトはなぜ落ち込むのか？脳科学からのアプローチ」
広島大学大学院医歯薬保健学研究院 山脇 成人 ---------- p12

講演3 | 「「私たち」の脳科学　2個人同時計測MRI研究」
自然科学研究機構生理学研究所 定藤 規弘 ---------- p19

講演4 | 「統合失調症の新しい治療と予防をめざして」
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 西川 徹 ---------- p25

Q&A ---------- p31

閉会挨拶 | プログラムディレクター 三品 昌美 ---------- p33

体験展示リスト ---------- p34

開会挨拶

津本忠治
つもとただはる
プログラムディレクター

本日は脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）公開シンポジウム in KYOTOにお集まりいただきまして誠にありがとうございます。文部科学省では、『社会に貢献する脳科学』の実現を目指し、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に推進する研究プログラムとして、「脳プロ」を平成20年度よりスタートしております。脳プロは三つの柱とそれを支える二つの基盤研究から構成されていますが（**図**）、これらは一斉に始まったわけではありません。

まず平成20年に「ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）の開発（情報脳）」が始まりました。脳の情報を計測し、脳機能をサポートすることで、身体機能を回復・補完する装置を開発し、障害を持った方を助けたり、リハビリテーションに有用な機器を開発するという成果を既に上げております。続いて平成21年度より「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発（社会脳）」が始まり、自閉症、統合失調症などの社会性障害の解明・診断等に資する先導的研究を行っています。さらに平成22年度、23年度から「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究（健康脳）」が始まりました。なお、このような研究の遂行には基盤的な技術の開発が必要ですので、平成20年度から「モデル動物開発」が、平成23年度から「神経情報基盤」が発足しております。

このような形で、幅広く社会に貢献する脳科学の実現を目指して研究プログラムがスタートし、また発展してきているわけです。これらの研究は国民の皆様方のサポートにより遂行しておりますので、研究の進行状況や得られた成果を社会に還元することが必要であるという観点から、脳プロでは幾つかの活動を行っております。

一つは、ウェブサイトを介した研究成果の公開です。脳プロのウェブサイトでこれまでの研究成果をご覧いただけます。もう一つは、公開シンポジウムを行い、皆様方に脳プロの成果あるいは進行状況をお知らせする活動を行っています。過去には東京、大阪と開催しまして、今回、京都で初めて開催させていただきました。

本日は、脳プロの成果の一端を御紹介するとともに、今後更に研究を発展させるべく、皆様方から頂戴した御意見を糧にさせていただきたいと思いますので、御質問、御感想を頂ければ幸いです。以上、開会の挨拶とさせていただきます。

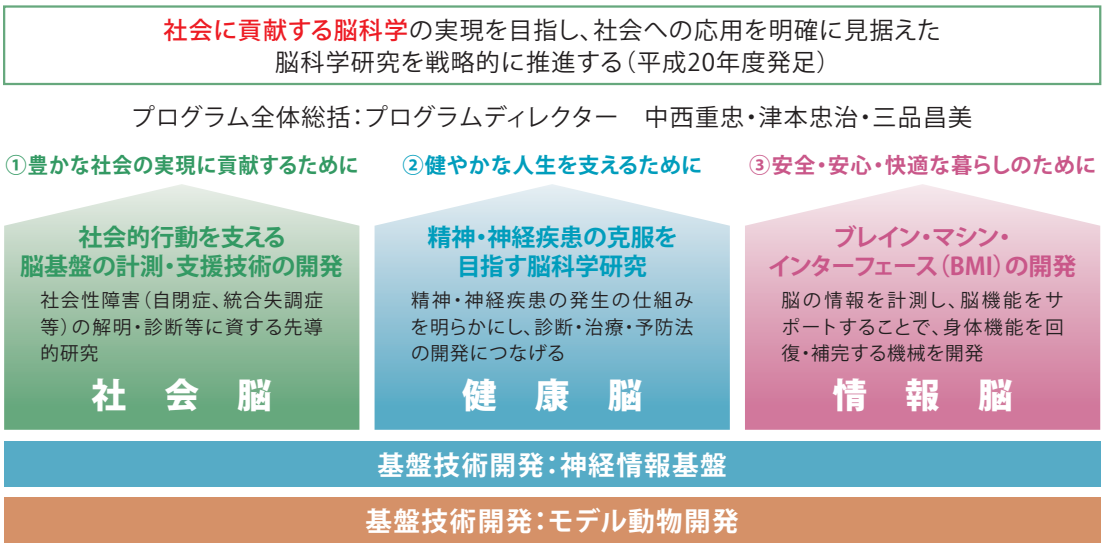


図　文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）

現代社会における精神疾患研究の重要性

プログラムディレクター
津本忠治
つもとただはる

理化学研究所
脳科学総合研究センター
シニアチームリーダー・副センター長

＜略歴＞

1967年大阪大学医学部医学科卒業。同年より大阪大学附属病院にてインターン、内科研修医。1972年大阪大学医学部附属高次神経研究施設助手。1975-1977年マックスプランク生物物理化学研究所留学、1977年金沢大学医学部助教授、1980-1981年米国カリフォルニア大学バークレー校に留学、1983年大阪大学医学部附属高次神経研究施設教授、2005年理化学研究所脳科学総合研究センターユニットリーダーを経て、2009年より同シニアチームリーダー、2011年より同副センター長。

ここがポイント

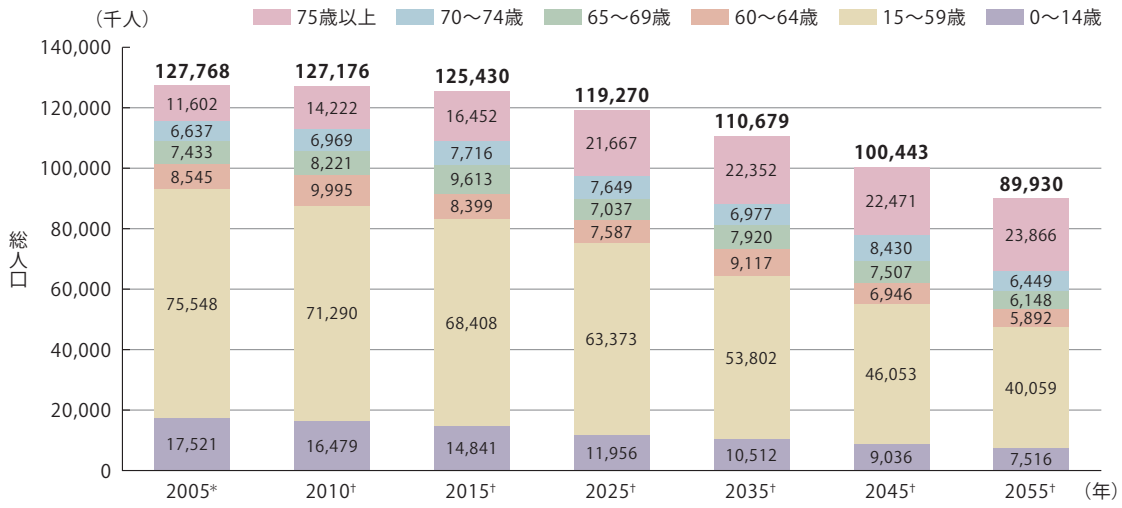
- 精神疾患による社会の膨大な負担
- ヒト脳イメージングや遺伝学的研究の発展
- 早期診断、治療、予防法の開発の可能性

各講演者のお話を聞いていただく前に、私からは、精神疾患研究が現代社会にとっていかに重要かということについて簡単にお話ししたいと思います。

現代の日本社会が抱える問題の一つに少子高齢化があります。平成22年版高齢社会白書によりますと、現在の我が国の人口は約1億2千万人ですが、2055年には約9千万人に減少すると予測されています（**図1**）。ただし、年齢による内訳を見ると、驚くべきことに75歳以上の人口はかえって増加し、現在約1,500万人ですが、2055年には2,400万人近くになると予測されているのです。私はあえてここでは高齢者と言わず75歳以上と言いますが、75歳以上あるいはそれに近い方が増加し、少子高齢化が進むことは日本社会にとって非常に大きな問題です。

もう一つの大きな問題として、精神疾患の患者数が急増していることです（**図2**）。例えば、認知症の方は平成20年では合計約40万人ですが、最近厚生労働省が発表した推計によれば、平成24年、つまり今年は300万人に達し、さらに2020年には400万人に達すると予測されています。このように、我が国では、高齢化社会の進展とともに、認知症患者数も増加するという問題が生じています。

統合失調症も増加傾向にあり、平成20年ではおよそ80万人の方が受診されています。また、うつ病は他の精神



＊総務省「平成17年国勢調査」（総数に年齢不詳を含む）
† 国立社会保障・人口問題研究所「人口統計資料集2007年版」日本の将来推計人口（平成18年12月推計）による各年10月1日現在の推計人口（［出生中位（死亡中位）］推計値）

内閣府「平成22年版高齢社会白書」より

図1　日本の年齢区分別将来人口推計

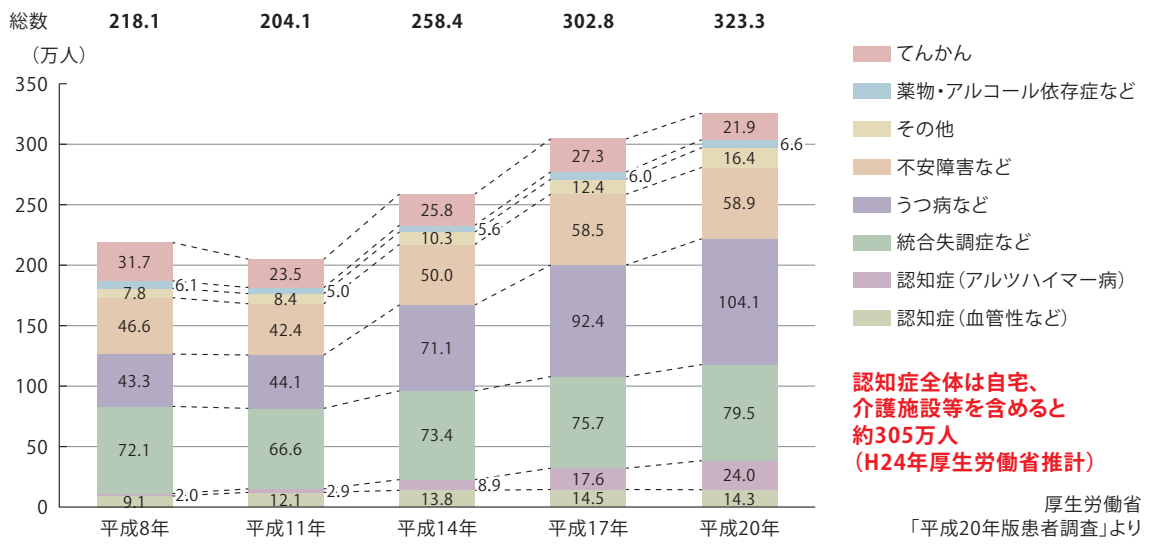


図2　精神疾患の患者数（医療機関に受診する外来・入院患者の疾病別内訳）

疾患に比べて非常に増加しています。平成20年の統計では約100万人の方が受診されており、近年は更に増加していると思われます。

このような精神疾患の増加は我が国だけではなく、世界中、特に先進諸国で大きな問題になっており、特に財政的に非常に大きな負担になっています。本年2月の第4回脳プロ公開シンポジウムでも御紹介しましたが、European Brain Councilが昨年、脳疾患（精神・神経疾患）による財政負担の推定額を報告しています。これはヨーロッパ30か国が対象で、総人口は我が国の約4倍の4億4,000万人とされています。その報告によりますと、財政的負担の総額は年間約80兆円にも上り、莫大な金額になっています。負担のカテゴリーは、入院費、薬代といった直接的な医療費、ケア等に要する経費、それから間接的負担の三つに分けられています。間接的負担とは、例えば、会社を休んだり長期欠勤などで生じる社会の負担を指しています。

認知症を例に見ますと、直接経費が1兆7,000億円と見積もられているのに対し、ケア、介護に要する経費が8兆8,000億円、また、うつ病を含む気分障害では直接経費が2兆6,000億円であるのに対し、間接的負担が7兆2,000億円となっています。このように、直接経費よりも間接的負担、介護に要する負担のほうが大きいということが精神・神経疾患の特徴です。

国立社会保障人口問題研究所の報告によると、我が国における自殺やうつ病による損失は約2兆7,000億円とされています。ヨーロッパの概算のおよそ4分の1に相当する額で我が国は人口も約4分の1ですので、ヨーロッパにおける社会的負担の推定額は約4分の1の規模で、我が国にも当てはまりそうだということになります。このような社会的損失を解決するためにも、脳疾患を予防あるいは治療することが極めて重要ですが、具体的にどのように対処するかが、我が国だけでなく先進諸国で大きな問題になっています。特に我が国は高齢化が世界トップで進んでいるため、問題は深刻です。

この状況を受け、精神疾患の研究が緊急の課題であることが世界的に認識されており、2010年1月号の英国科学誌『Nature』の巻頭言でも取り上げられました。先述のように財政的な負担が莫大な額に上り、それがさらに膨らむ傾向にあるために、現代社会にとって緊急の課題とされているのです。またその巻頭言では、2010年代は精神疾患解明の10年、「A decade for psychiatric disorders」であると提唱して精神疾患の研究を大いに進めるべきだと主張しています。精神疾患の理解と治療を大きく改善するため、精神医学、生物学、脳科学などが協調して研究を進める時であるということです。

脳科学研究は最近、大きく二つの面で非常に進んできました。一つは、非侵襲的な脳機能イメージング法が出現し、それが発展しているということです。非侵襲的、要するに頭を切開しなくても、脳の状態を画像化できるという

- **ポジトロン断層撮影法**
  PET：Positron Emission Tomography
- **シングルフォトン断層撮影法**
  SPECT：Single-Photon Emission Computed Tomography
- **機能的磁気共鳴画像法**
  fMRI：Functional Magnetic Resonance Imaging
- **脳磁図**
  MEG：Magnetoencephalography
- **近赤外分光法**
  NIRS：Near-infrared Spectroscopy

図3　非侵襲的脳機能イメージング法の出現と発展

- **双生児研究　→　遺伝要因の関与**
- **候補遺伝子に関する一塩基多型（SNP）研究**
- **ゲノムワイド相関研究（GWAS）**
- **ゲノムワイドコピー数多型（CNV）解析研究**
- **今後は全ゲノム解析へ まれな変異～数万人以上で調べる必要**

SNP：Single Nucleotide Polymorphism 一塩基多型
GWAS：Genome-Wide Association Study ゲノムワイド相関研究
CNV：Copy Number Variation コピー数多型

図4　精神疾患へのゲノム研究の展開

方法が幾つか開発されています。例えば機能的磁気共鳴画像法（fMRI）や近赤外分光法（NIRS）など、ヒトの脳の中をある程度画像化、つまりイメージングできる新しい方法が発展してきています（**図3**）。

もう一つは、精神疾患を対象としたゲノム（遺伝子）研究が盛んに展開されていることです（**図4**）。もちろん研究を進めるにつれ、非常に困難な面が出てきまして、精神疾患の解明は一筋縄ではいかないことが分かってきましたが、新しいゲノム研究の進展によって精神疾患研究に大きな変化が起き始めているという現状です。

先ほども申し上げたとおり、精神疾患の研究は現代社会にとって緊急の課題であり、また脳科学の現状からみて、今こそ研究を進めるときであると思われます。このような背景の下に、脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）がスタートしたわけで、非常にタイムリーに、時宜を得てスタートしたと思います。脳プロでは課題AからGが順次に発足してまいりましたが、本日は、課題Dである社会脳の研究を推進されているお二人の先生、それから課題F健康脳の「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」の中で、特にうつ病の研究を推進されているお二人の先生からお話を頂く予定です。

脳プロにおける精神・神経疾患の研究はまだ端緒についたばかりですが、是非このような日本社会の重要問題に対して貢献する脳科学研究を展開していくことができるよう願っています。

講演 1

人生の各ステージに発症するうつ病の発症脆弱性とその診断・治療

三國雅彦
みくにまさひこ

群馬大学大学院
医学系研究科
神経精神医学分野 教授

＜略歴＞

1973年北海道大学医学部卒業。1981-1983年シカゴ大学精神科に客員助教授として留学。1986年北海道大学より医学博士号を取得。北海道大学助手、北海道大学講師、国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部躁うつ病研究室室長、群馬大学助教授を経て、1998年より現職。

ここがポイント

- **ストレスがあると誰でもうつ病を発症するということではありません。**
- **人生の各ステージでのうつ病には共通したものとそれぞれに特徴的な発症しやすさがあります。**
- **うつ病は各ステージでの特徴に合わせた薬物療法と精神療法の開発により治療可能な疾患です。**

うつ病や精神疾患対策の重要性

うつ病や精神疾患対策の重要性についてですが、厚生労働省の発表の2010年簡易生命表によれば、日本人男性の平均寿命は約79歳で、健康寿命（介護を必要とせず健康で自立した生活ができる期間）は約70歳です。女性の平均寿命は約86歳で、健康寿命は約74歳となっています。この平均寿命と健康寿命の約10年の差は、介護や病気で寝たきりなどの状態である期間を表しています。したがって、この健康寿命をいかに延長するかが、我が国の社会を良くし、また、その良い状態を維持していくため、及び、人々の健康を守っていくという意味でも重要になるわけです。

我が国では健康寿命を延長していくための取組として、平成17（2005）年より健康フロンティア戦略が開始され、4疾病（がん・心疾患・脳卒中・糖尿病）への対策が進められています。これらの疾患への対策はもちろん重要ですが、これらにうつ病を併発してしまうと闘病意欲も落ちてしまうため、当初からうつ病対策なども考慮すべきだという議論がありました。その後、今年の3月には医療法に基づき厚生労働大臣が定める基本方針が改正されるとともに医療計画の見直し等について各都道府県に通知がなされ、4疾病に精神疾患を加えて5疾病とすることになりました。現在、各地でうつ病と認知症対策を重点施策とした取組が進められているところです。

近年、疾患及び障害による社会的負担を総合的に勘案できる指標としてDALY（障害調整生存年）が使われています。DALYは、死亡が早まることで失われた余命年数（疾病により寿命が短縮された期間）と、疾患のため失われた余命年数（疾病により健康・日常生活が損なわれた期間）を合計した年数で、政策として優先的に対策すべき疾患であることを表しています。欧州でDALYによる疾病負担をみた報告によると、全疾患中、精神・神経疾患の割合は男性で約23%、女性で約30%と高いことが分かりました（**図1-1：円グラフ**）。さらに、精神・神経疾患の中でもうつ病による社会的負担が多いことが分かりました（**図1-1：棒グラフ**）。また、我が国のDALYに占める疾患別の割合は、がん17.8%、虚血性心疾患4.3%、脳血管障害8.4%に対して、精神・神経疾患は22.5%で第1位です（**図1-2**）。そのうち、うつ病と双極性障害を合わせると7.0%で虚血性心疾患を上回り、脳血管障害に近い値になります。それほど精神疾患、特にうつ病が国民の大きな負担になっているのです。

また、うつ病などの気分障害による医療費や休業・失業といった労働損失などの社会的損失額は、欧州では約11兆円とも言われており、わが国でも1年間で約2兆円に上るとの報告がされています（Sato et al, PCN, 2005）。さらに、自殺やうつ病がなくなった場合の2010年でのGDP引き上げ効果は約1.7兆円であると国立社会保障・人口問題研究所が推計していることからも、社会全体で取り組むべき重大な問題といえます。

うつ病と発症要因について

うつ病の要因というとストレスかなと思われる方も多いと思います。これまでは、うつ病は心の風邪で、誰もがかかるもので、ストレスによって起こると言われてきました。しかし近年は、心の風邪のように簡単な話ではなく、

図1-1 欧州における疾病負担（精神・神経疾患、DALY）

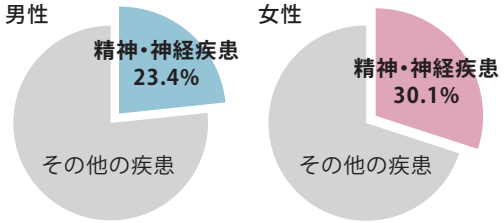
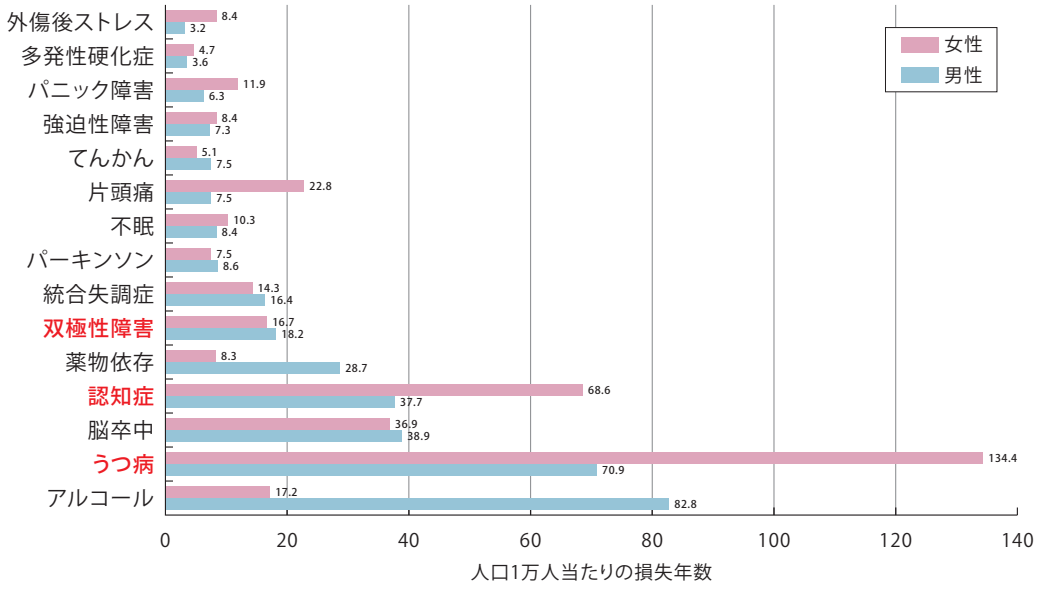


図1-2 日本における疾病負担（DALY）

がん	17.8%
虚血性心疾患	4.3%
脳血管障害	8.4%
精神・神経疾患	22.5%
うつ病・双極性障害	7.0%
統合失調症	1.4%
認知症	5.0%

（WHO 2002報告：国別のDALY評価値）



Wittchen et al, European Neuropsychopharmacology 21（9）: 655-679, 2011より一部改変

図1　精神・神経疾患が及ぼす社会的負担

再発もしやすく、前述のように社会的な影響が非常に大きい深刻なものであると捉えられるようになってきました。うつ病とストレスの関係ですが、現在では、発症しやすさ（発症脆弱性）とその復元力（阻害因子）のバランスが崩れている個体に、発症誘因（結実因子）であるストレスが加わると発症すると考えられています。この発症脆弱性はある意味誰にでも起こり得るもので、結実因子もやはり誰にでも起こり得るものです。また、阻害因子、つまり復元力の獲得も誰にでも起こり得ることです。これらは誰にでも起こり得るけれども、うつ病そのものは誰にでも起こるわけではないという考え方に変わってきていることを理解いただきたいと思います。

これをもう少し分かりやすく示します。とても大きなストレスが加わったとき、誰でも一過性のストレス反応が起こります。眠れなくなったり、食欲が落ちたり、恐怖心が起こったりしますが、ほとんどの方は回復します。しかし、うまく回復できないと、不適応という状態つまりうつ状態になります（**図2-1**）。それがどういった場合に起こり得るかというと、ストレスに対する脆弱性とその復元力のバランスが脆弱性のほうに傾いている場合に起こりやすくなります。このバランスには、環境要因と遺伝的要因、またその両要因の相互作用が関連していると想定されており（**図2-2**）、この研究が今まさに進められているところです。

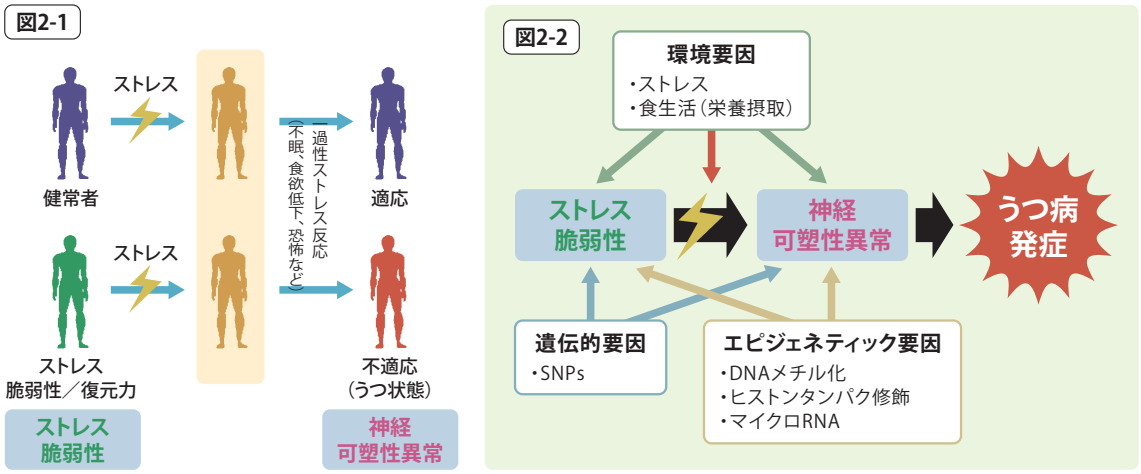


図2-3

末梢白血球中のマーカー候補	うつ病	軽　快	家　族	健康対照
X	↓↓	↓↓	↓	→
Y	↓	→	→	→
Z	↑	→	→	→

↓低下
↑上昇

図2　ストレス脆弱性とうつ病発症

研究の一例として、末梢血の白血球の遺伝子発現量が変化したマーカー（指標）を調べる方法があります。例えば、マーカー候補の一つであるXは、うつ病の発症時に明らかに低下していて、軽快後もまだ低いままです（**図2-3**）。この患者さんの家族でも同様に低い傾向があります。この傾向は健康な方にはありません。Xのようなマーカーを発症脆弱性の因子の一つとして調べていく研究が行われており、これは病気になりやすいかどうかの判断に役立ちます。一方、YやZは、うつ病のときに明らかに低下あるいは上昇しているが、うつ病から軽快すると通常に戻ります。この患者さんの家族及び健康な方には変化はみられません。これらはうつ状態に依存しているマーカーといえるので、うつ病かどうかを判定するマーカーになり得るのではないか、と期待されています。

ストレスとの関連について検討するため、身の回りにいろいろな変化が起こっている患者さんに状況を伺うと、うつ病発症の結実因子が分かってきます。うつ病の発症には近親者の喪失のような個人に関することや、失業や事業の失敗のような職業に関するつらく大変な経験が関与していることが多いのですが、実は、昇進や抜擢、新築、出産、結婚など本来喜ばしい出来事も関連しているということが臨床的に分かっています。躁病の発症において、圧倒的に多いのは、近親者との死別で、そのほかに仕事上の過労や選挙運動、祭りなどが誘因としてあります。不思議なことに、本来喜ばしい出来事でもうつ病の発症誘因となり、またつらい出来事が躁病発症の誘因ともなり得るのです。つまり、うつ病や躁病は出来事の内容に対する心理的反応ではなく、そのインパクトにより脳の機能に変化が起こったためと考えられます。したがって、うつ病は一度起こってしまうと誘因となった事態が解決しても治らないというのが特徴です。

様々なライフサイクルの中で発症するうつ病

うつ病の症状は、児童・思春期、青年期、中高年期と発症年齢で大別すると、共通している特徴もあれば、違うところもあります（**図3**）。児童・思春期には身体的な訴えが多く、体の症状が出ることが特徴的で、不安が強いという特徴があります。うつ病というと眠れない病気と思われるようですが、青年期では過眠が特徴的な症状の一つであり、やろうと思っても頭がうまく回らない、行動ができないという精神運動抑制が強く出ます。それに比べ、高齢者、中高年期では不眠が圧倒的に多くなり、不安や焦燥で落

	児童・思春期	青年期	中高年期
身体関連	身体的訴え多い	過眠の例	不眠
精神症状	不安	精神運動抑制	不安・焦燥
双極性	多い	多い	少ない
精神病症状	幻覚	まれ	貧困・罪責

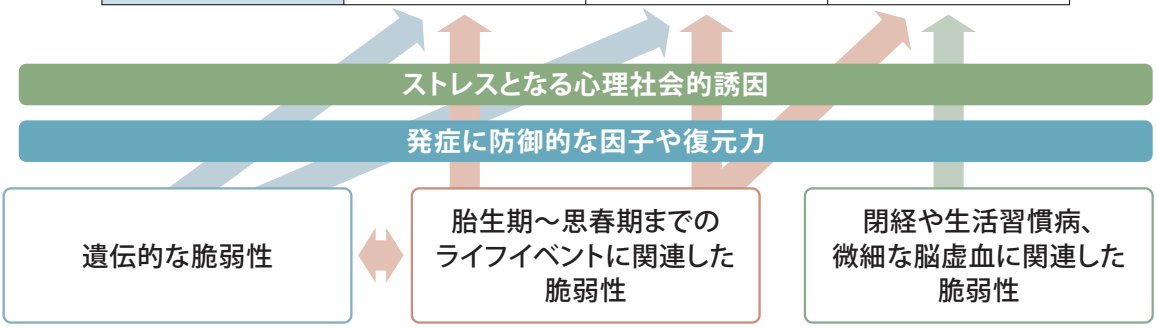


図3　各ライフサイクルにおけるうつ病の特徴

児童 10～12歳	思春期 ～15歳	青年期 15～20歳	成人期 20～50歳	更年期～老年期 50～80歳
治療：抗うつ薬療法と精神療法の併用、患者／家族の心理教育				
抗うつ薬と自殺リスク 気分安定薬		躁転に注意		妄想・焦燥に注意 抗精神病薬併用
対象喪失				
親	友	友・役割	役割・友	親族・友
ライフイベント				
人生早期のトラウマ		交友	就労	退職
年代的特徴				
	仲間との緊張関係・自尊心		認知的復元力	残存認知機能

図4　人生の各ステージにおけるうつ病発症とその背景

ち着かなくなるのが特徴です。また、児童・思春期、青年期には躁とうつを伴う双極性障害のケースが多いのですが、中高年期になるとほとんどありません。また、若い頃には一過性に幻覚を見ることがありますが、青年期ではそういったものがほとんど出なくなります。中高年期には家が貧しくなってしまい治療も何もできないという貧困妄想まで出てしまうことがあります。

前述したように、うつ病の起こりやすさの要因はいろいろあり、遺伝的な脆弱性のほかにも、胎生期から思春期までのライフイベント、トラウマに関連した脆弱性も考えられ、現在いろいろ研究されています。中高年期で特に関連しているものとしては、閉経や生活習慣病あるいは微細な脳虚血に関連した脆弱性などがあります。すなわち、各ライフサイクルにおける発症脆弱性が異なるということがポイントになってきます。

発症したうつ病をどのように治療しているかですが、抗うつ薬の治療を優先するのは当然ですが、同時にあるいは時期をずらしながら必ず心理的側面から治療をする精神療法も併用して行います。ただ薬を投与することで済むものではありません。家族や本人に精神療法について、どこまで理解されているかを確かめながら、また心理的に支えることを精神科的治療として行っています。抗

臨床的差異

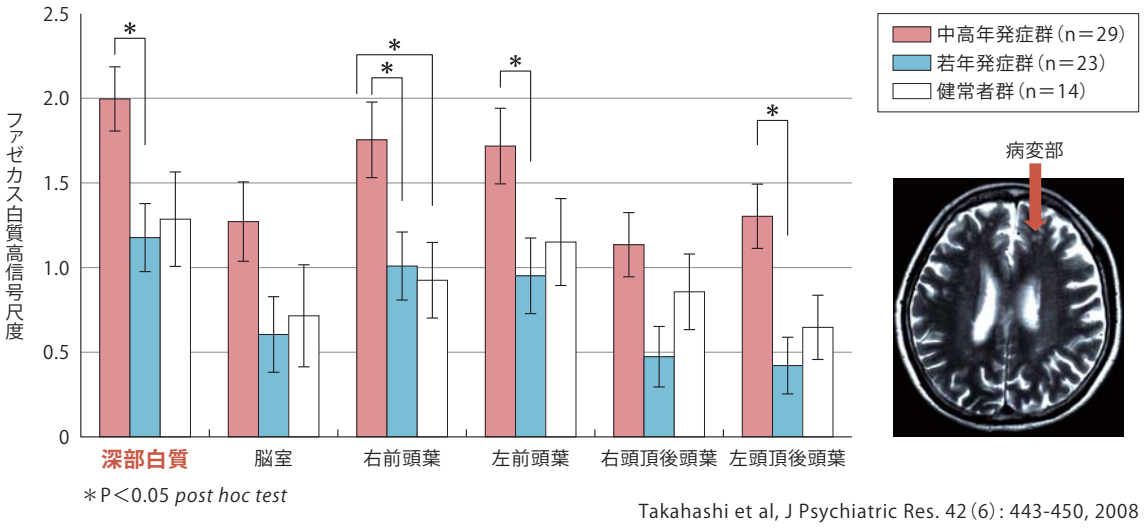
若年発症のうつ病
20〜30歳代初発

- 精神疾患の遺伝負因を有する率が高い
- 明確な誘因を欠く場合がある
- 躁病相を伴う場合がある
- 意欲が湧かず頭の回転も悪いことを強く自覚し、かつ苦痛である場合が多い
- 性差は無い
- 朝に悪いうつ状態であるという日内変動も明確なことが多い

中高年初発のうつ病
50歳代以降初発

- 糖尿病や高血圧などの生活習慣病危険因子の保有率が高い
- 明確な誘因があることが多い
- 躁病相を有する症例は稀
- 不安焦燥感が強いことが多く、心気妄想も出やすい
- 女性に多い
- 記銘力障害を有する症例の率が若年例より多く、治療抵抗性となりやすい

図5　若年発症と中高年初発の違い



＊P＜0.05 *post hoc test*

Takahashi et al, J Psychiatric Res. 42（6）: 443-450, 2008

図6　若年初発うつ病に比して中高年発症うつ病ではMRI検査での大脳白質高信号（微小梗塞・脱髄）が高頻度出現

うつ薬に関しては、18歳以下には自殺のリスクが非常に高くなるため注意して使わなければなりません。なかには、警告が添付文書に書かれているものもあり、どのような薬を子供のうつ病に使うかという問題があります。さらに、青年期から成人期の若い頃にうつ状態のある躁うつ病患者さんに、抗うつ薬を使うと躁転をしてしまうことがあるため、そこも注意しなければなりません。更年期から老年期には、妄想や焦燥に注意をしなければならず、その場合には非定型抗精神病薬を併用するなど、治療上の注意点も随分違いがあります。

対象喪失やライフイベントについてもステージごとの年代的特徴があり（**図4**）、子供の頃は仲間との緊張関係や自尊心が傷つけられることが大きく影響しますが、成人期になると、就労や対人関係の中で復元力をうまくつけていくことができているか、高齢期になると残存した認知機能をうまく使うことができているか否かが、発症の有無に関わってくることになります。

子供のうつ病の場合は、うつ気分や自責感などの気分よりも、いらいら感、居ても立っても居られないような症状や頭痛、腹痛などの身体症状を訴えてきます。朝方具合が悪い日内変動や興味関心の低下、集中力の低下、睡眠障害、食欲の低下、体のだるさなどは大人のうつ病と共通しています。具体的なケースをお話ししますと、元々、人前で話すのが苦手だったA君がクラスのまとめ役に選

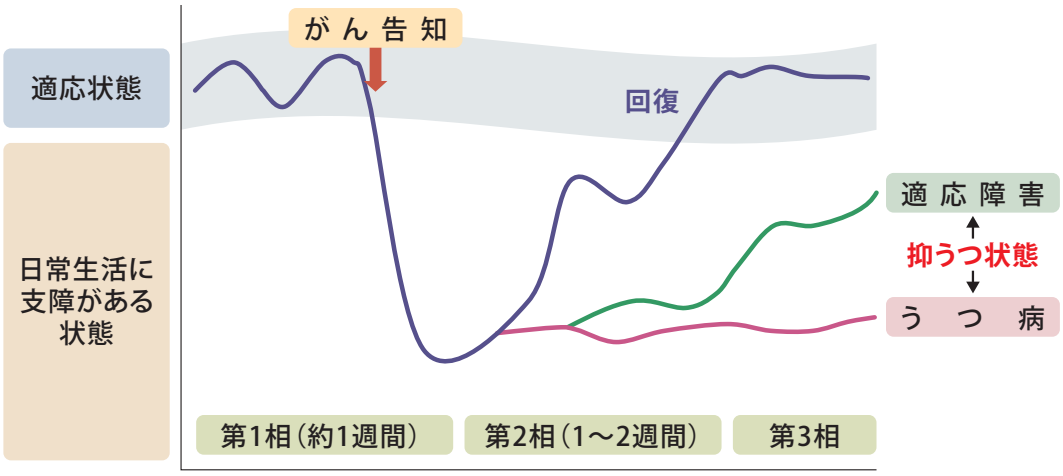


図7　がんに対する反応の経過と心理的反応

ばれたため、ホームルームがある日に限って腹痛を自覚するようになりました。ある日、皆の意見をうまくまとめられず迷惑をかけてしまい、自分を責めるようになり、風邪で休んだことをきっかけに学校へ行かなくなりました。家に居てぶらぶらしていますが、テレビもゲームも漫画も全然楽しめない。食欲低下、中途覚醒、体がだるいといった症状に加え、自傷行為があったため、精神科を受診してきました。子供のうつ病の診断は身体の症状ばかりが強調されますが、注意してみると日内変動や興味関心の低下、あるいは自責的になるなど精神的な症状が大人のうつ病と共通しており、これらも注意してみる必要があります。

若年発症と中高年初発の違いを見てみますと（**図5**）、生活習慣病と遺伝負因の差、明確な誘因に違いがあります。若年の場合、躁病を伴う場合があり、また性差はありません。一方、中高年では躁病は滅多に見られず、女性が多いことや、記銘力障害を有し治療抵抗性になる症例も多くあります。

このように特徴に差異が認められますが、実際の脳で若年初発及び中高年初発うつ病患者さんのMRI画像を比べてみると、中高年（平均60歳）発症群の深部白質に高信号が見られます（**図6**）。矢印部分には微小の梗塞や脱髄があります。若年発症群は健常者群と差はありませんが、程度が軽いものの出現していることがあります。中高年発症群のみが大脳深部白質の高信号の出現の程度が高く、前頭葉に多いことも観察されています。

また、がん患者さんではうつ病の発症率は高いと言われています。具体的にがんに罹患した場合の心理的な反応を見てみますと（**図7**）、告知されると頭が真っ白になるというような一過性のストレス状態になり、ほとんどの方は回復しますが、一部の人ではうつ病や適応障害という抑うつ状態と呼ばれる状態で持続します。適応障害とは、ある特定の状況や出来事がストレスとなり、通常の生活が難しくなる疾患で、うつ病と適応障害では、精神病理学的にも大分違います。

国立がんセンターのデータでは、がん患者さんのうち、約5～10%がうつ病、約10～30%が適応障害を発症することが報告されています。このように、がんなどの身体疾患もうつ病の危険因子として認識されるようになってきました。

図8はがん術後に精神症状を呈した患者さんの脳のPET（Positron Emission Tomography：ポジトロン断層撮影法。核医学検査の一つ。脳内で活動が活発になっている部位を特定できる。）画像で、脳を真横から見たものですが、上部がうつ病で、下部が適応障害の方の画像です。うつ病の方の脳画像が青っぽいのは前頭葉の活動が低下しているためです。このように、うつ病と適応障害では脳の活動に差があることが分かります。ちなみに、抗うつ薬により良くなれば、活動も回復します。

群馬大学医学部附属病院において、がん治療中の患者さん117名に、HADS（Hospital Anxiety and Depression scale：（身体的疾患を有する患者の）抑うつと不安に関する精神的状況を計測する尺度。自己記入式質問票式方法）を用いて精神症状（抑うつ、不安）の測定及び最初に

撮ったPET画像を解析した結果、約10%（12例）が3・6・12か月後の点数の悪化、もしくは大うつ病または適応障害を発症しました。また、悪化群では深部白質に高信号が見られました。これは先ほど示した、中高年初発うつ病と似たような結果です。このことからも、中高年ががんに罹患して発症するうつ病と、若年者が発症するうつ病の発症メカニズムには違いがあることが分かってきました。

うつ病は国民にとって非常に大きな負担となっています。研究の進展によりうつ病発症の脆弱性について分かってきました。さらに、うつ病の診断の拡大に伴って補助的な診断マーカーを見いだす必要がありますが、今その糸口が見付かりつつあります。また、根本的な治療を今後更に確立していかねばなりません。

昨年度より、私たちは、東京大学や山口大学と一緒に、各ステージでの発症ごとに異なる特徴を持つうつ病の異種性に対応した脆弱性のバイオマーカー及びその分子の病態解明によって、発症予防、的確な診断、そして新薬を見付けていくことを目指した研究を進めております。

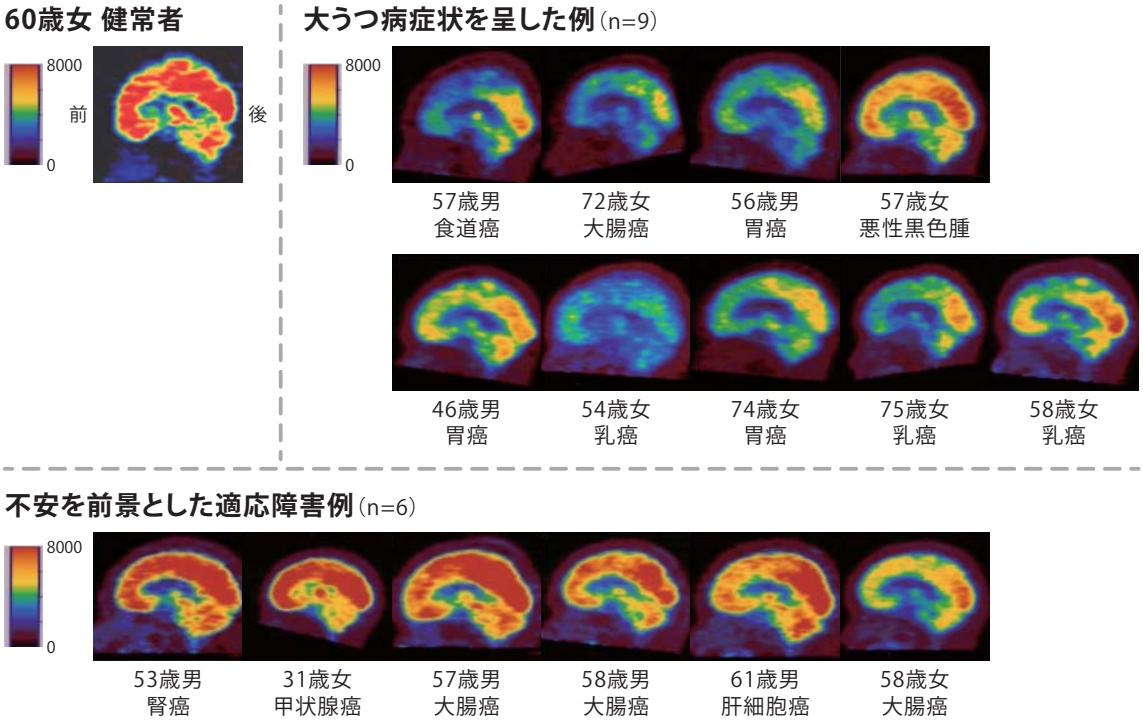


図8　がん術後に精神症状を呈した症例における糖代謝のPET画像解析

ヒトはなぜ落ち込むのか？ 脳科学からのアプローチ

山脇成人
やまわきしげと

広島大学大学院
医歯薬保健学研究院
精神神経医科学 教授

＜略歴＞

1979年広島大学医学部卒業。1980年国立呉病院精神科医師。1982年ワシントン大学留学（科学技術庁在外研究員）、1985年広島大学より医学博士号を取得（医学博士）。国立呉病院精神科医長を経て、1990年より現職。2008-2010年国際老年精神神経薬理学会（ICGP）理事長、2012年国際神経精神薬理学会（CINP）次期理事長。2011年ICGP Distinguished Investigator Award、2012年文部科学大臣表彰（科学技術賞）受賞。

ここがポイント

- **うつ病は落ち込みと無気力を示す病気ですが、客観的診断法が確立されていません。**
- **落ち込みは情動系神経回路、無気力は報酬系神経回路の異常が関与しています。**
- **うつ病の病態には脳由来神経栄養因子（BDNF）が重要な役割を果たしています。**

本日は、うつ病に関して脳科学の観点から今どこまで分かってきているか、そして脳プロで昨年度スタートした課題であります「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」課題F・うつ病等研究チームがどのような研究を進めているのかについて御紹介したいと思います。

うつ病の診断と治療

現在うつ病はメディア等でも報道され、多くの方が関心をお持ちと思われますが、一方では、うつ病診療の課題も浮き彫りになっています。現在最も汎用されているアメリカ精神医学会が刊行した「精神疾患の診断・統計マニュアル第四版」（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders：DSM-IV）（**図1**）によると、少なくとも①抑うつ気分あるいは②の興味が無くなる、楽しめない、やる気が出ないといった興味又は喜びの喪失のいずれかに加え、③食欲低下、④眠れない、⑤いらいらする、⑥疲れやすい、⑦自分はもう駄目だというように無価値感を持つ、⑧決断ができない、⑨死について考えてしまう、の項目のうち計5つ以上の症状が2週間以上続いている場合を“うつ病”と診断します。しかし、診断基準に当てはまっているからといってひとくくりに“うつ病”としてよいのか等の問題も議論されています。

皆様もご存じのように、うつ病は抑うつ気分や興味・関心の喪失などの精神症状に加え、食欲低下、不眠などの身体症状を伴います。例えば胸が苦しい等の症状が出ることもあるかもしれませんが、循環器系の疾患ではなく、脳の機能に異常が起こる疾患だということは既にお分かりだと思います。後ほど詳しく御説明しますが、うつ病の発症要因の一つとして、その人の病気へのなりやすさを示す、“脆弱性”を持っている人にストレスが加わるとうつ病が起こると考えられます。しかし、うつ病には様々なタイプがあるにも関わらず、症状に応じてしか分類がされておらず、全てひっくるめて“うつ病”とされ治療が行われているのが現状です。そこで、病態に基づいた診断と治

DSM-IVによるうつ病の診断基準

❶あるいは❷を含む5つ以上の症状が同時に2週間存在し、社会的、職業的機能の障害を惹起している。
症状は一般身体疾患又は薬物の作用によるものでない。

❶抑うつ気分
❷興味又は喜びの喪失
❸食欲低下、体重減少
（あるいは過食、体重増加）
❹不眠（あるいは過眠）
❺精神運動制止又は焦燥
❻易疲労性
❼無価値観又は罪悪感
❽思考力減退又は決断困難
❾死についての反復思考

図1　現在のうつ病診断基準（DSM-IV）

療が非常に重要となります（**図2**）。

なぜうつ病になるのか

ヒトには、発生、誕生し、思春期を過ごし、働き盛りになり、そして年老いていくというライフステージがあります。同様に脳機能も、受精後、遺伝子によって作られる蛋白で神経ができ、ネットワークができて脳が発達していき、そして加齢に伴い変化していくという経過をたどっていきます（**図3**）。脳には領域ごとにそれぞれの脳機能があります。特に大脳辺縁系と呼ばれる部分は情動コントロールを生み出すもとになっていますが、これは幼少時期に多く発達します。それをコントロールし自制心を付けたりする前頭葉は思春期、青年期に発達すると言われております。

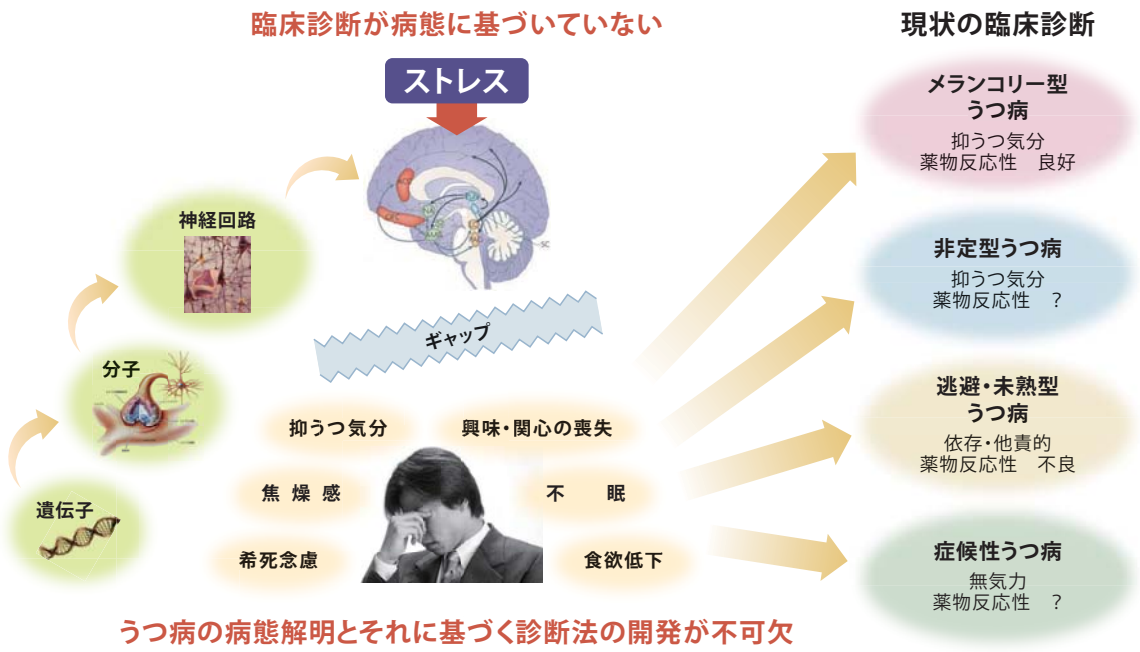


図2　うつ病臨床診断の問題点

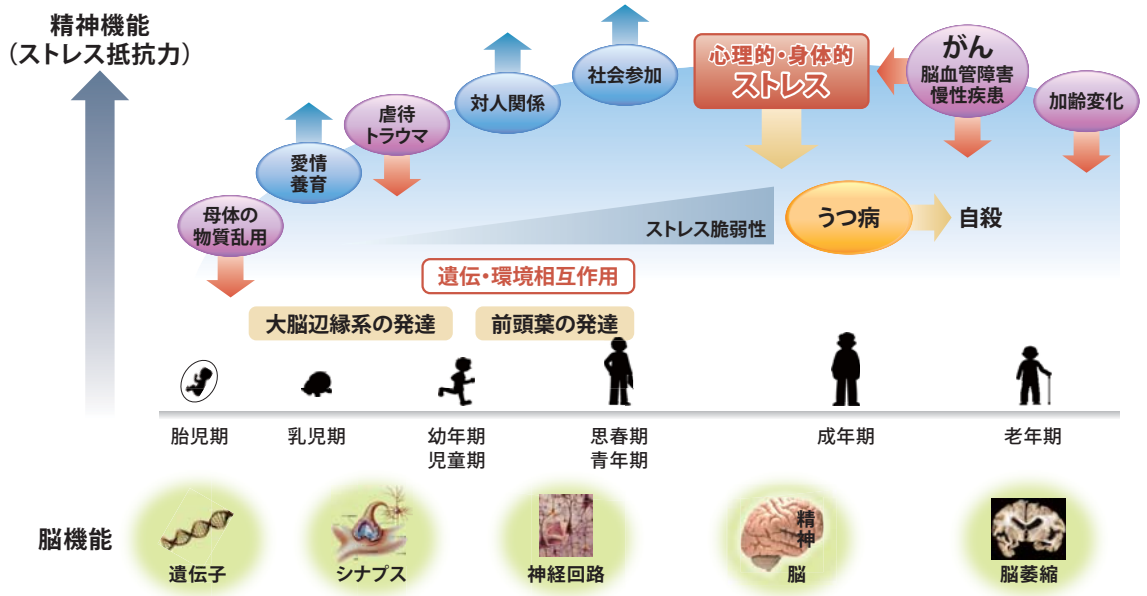
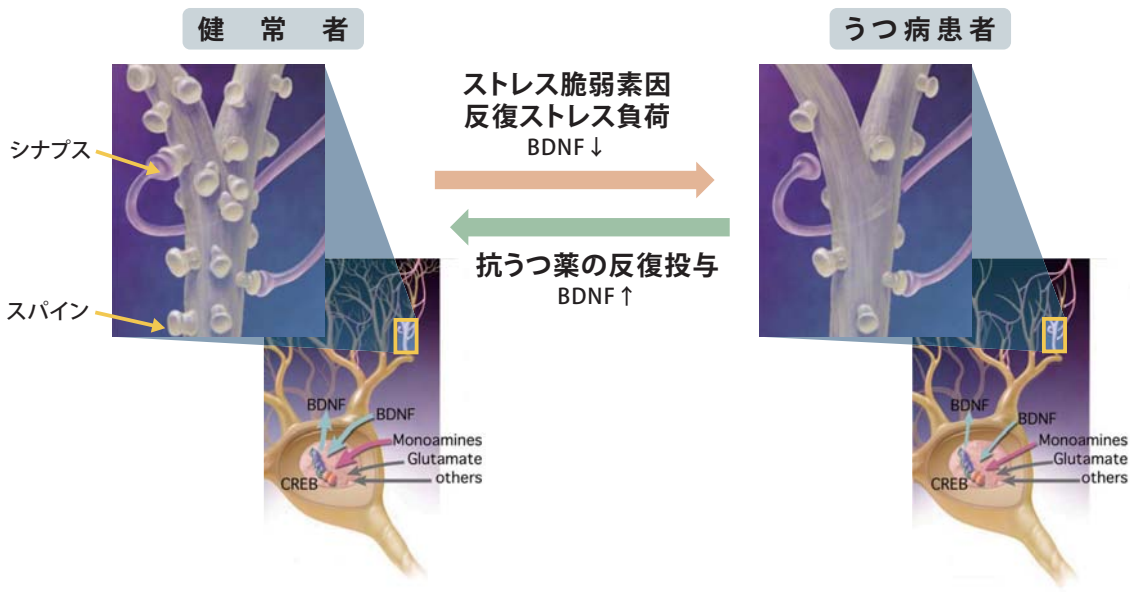


図3　脳と心の発達とうつ病の発症プロセス



Nestler et al, Neuron 34(1):13-25, 2002より一部改変

図4　うつ病の脳由来神経栄養因子(BDNF)仮説

図3のようにストレス抵抗力、つまり少々のストレスならはねのける回復力を縦軸に取ると、ストレス抵抗力はピークを描き加齢とともに衰えていきます。このストレス抵抗力は様々な人生の体験をしていく中で形成されていくわけですが、例えば十分な愛情を受け、かわいがられながら養育を受けたり、学校やクラブ活動などで良い対人関係を築けたりすることでより上がります。一方、妊娠中の母親の飲酒や薬物の乱用、あるいは虐待を受け、トラウマがある場合は下がります。また、がんなどの身体疾患や加齢により衰えていきます。つまり、遺伝子等その人が生まれ持った素因と、生まれてからの環境の両方がストレス抵抗力に関係していることが分かります。何らかが原因でストレス脆弱性を持つ状態の人に、様々なストレスが加わったときにうつ病を発症し、最悪、自殺してしまう場合があるのです。これはつまり人生の積み重ねの結果であり、そのときだけのイベントで起こるわけではないことを御理解ください。

精神機能と神経伝達物質

脳には数百億以上の神経細胞(ニューロン)があり、神経細胞は別の神経細胞とつながって脳神経回路を形成しています。神経細胞から別の神経細胞へと情報を伝達するつなぎ目をシナプスといい、シナプスにある小胞からセロトニンやドパミンなど、心の機能に重要な神経伝達物質が別の神経細胞との隙間(シナプス間隙)に分泌されます。そして神経伝達物質が次の神経細胞にある受容体に結合すると、化学的な信号が電気的な信号に変わって情報が伝達されるのです。

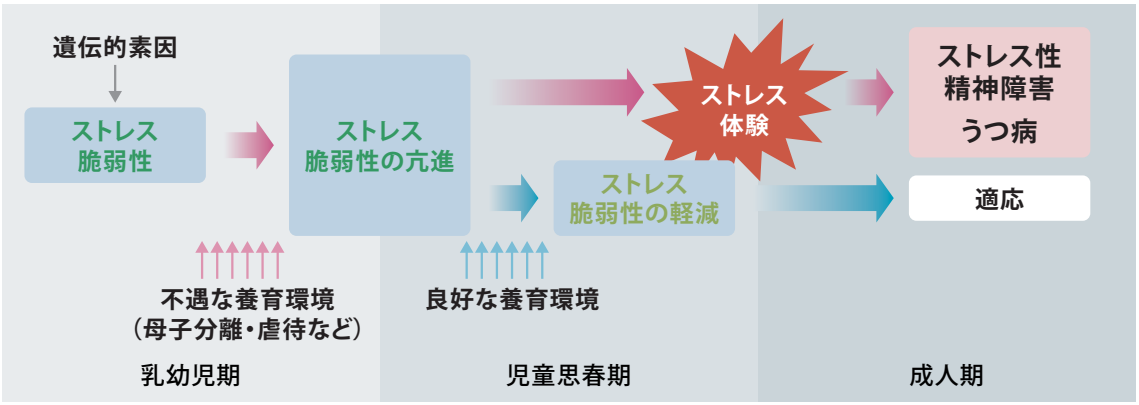
精神機能に関係する重要な神経伝達物質は、以前、脳内革命という本の中で脳内物質とも呼ばれて話題になったことがありますが、特に重要なのは、やる気や快感に関係するといわれているドパミンや、怒ったり目の前で起こる恐怖や興奮したときに分泌されるといわれているノルアドレナリン、今回のお話の中心になるセロトニンです。セロトニンは気分の安定、充実感、あるいは幸福感などに関わるといわれている物質です。これらの物質が脳の中で精神機能を調節しているわけです。うつ病患者さんの脳でセロトニン濃度が低下していることは随分前から知られており、また、セロトニンが欠乏するとうつ病を発症することが分かっています。

また、健康な人では神経細胞の樹状突起にスパインと呼ばれる突起がたくさんあり、シナプスは複雑なネットワークの回路を作っています。しかし、ストレスを繰り返し受けた場合やうつ病患者さんの脳ではスパインが減少しているため、うまく情報伝達ができなくなります。スパインを維持するためには、主に中枢神経で発現している脳由来神経栄養因子(Brain-derived neurotrophic factor：BDNF)が重要な働きをしていると言われています。抗う

つ薬の投与により、BDNF量の増加が報告されていることからも、うつ病患者さんのスパインの状態が元に戻り得るといった可能性も考えられています（**図4**）。これは神経変性疾患やアルツハイマー病では見られません。また、抗うつ薬には、神経新生という脳の神経細胞を再生するデータも報告されており、近年のうつ病研究でも注目される大きなテーマとなっています。

うつ病の発症素因と指標

幼少時期に虐待を受けた経験のある人たちは、その後大人になってからうつ病になりやすかったり、自殺のリスクが上がったり、摂食障害やパーソナリティ障害などの脆弱性が認められます。これは統計学的に差があったという意味であり、虐待を受けた人たち全員が発症するわけではありませんが、幼少時期の養育環境はうつ病の大きな発症要因になると言えます。これを分かりやすくまとめ

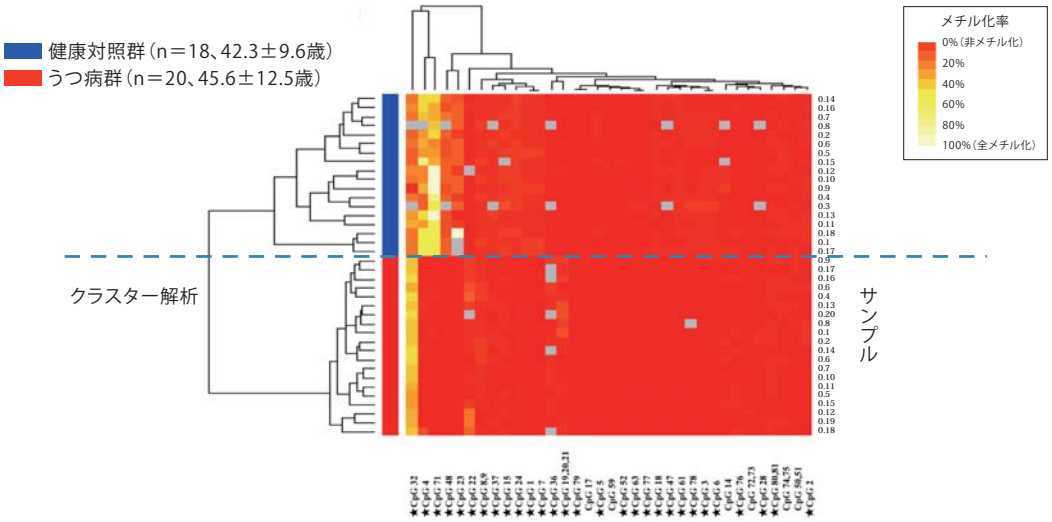


不遇な養育環境は神経発達の遺伝子発現調節異常によりストレス脆弱性を形成

遺伝要因＋環境要因がうつ病発症脆弱性に重要

エピジェネティックスに注目

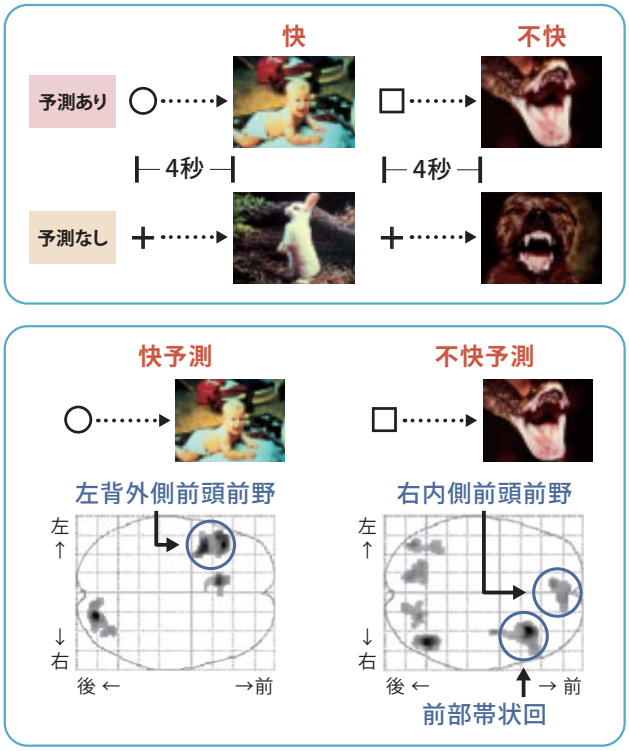
図5　脳科学から見た養育環境とストレス脆弱性

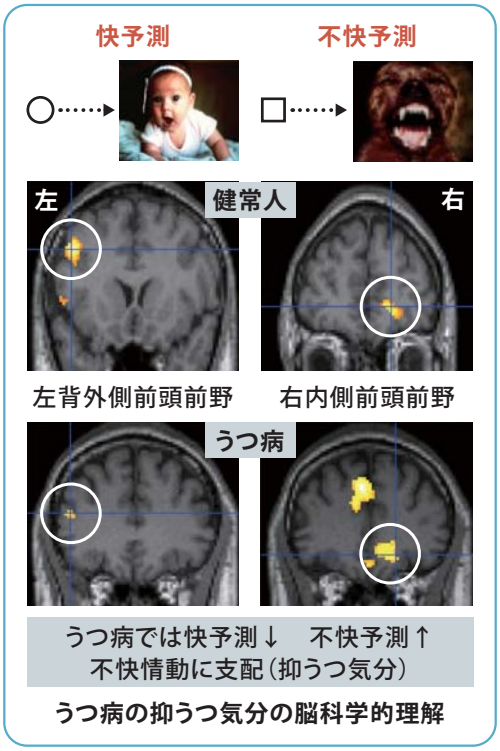


Fuchikami et al, PLoS One 6（8）:e23881, 2011

BDNF遺伝子のメチル化クラスター解析がうつ病の診断バイオマーカーとなる可能性

図6　うつ病患者のBDNF遺伝子エクソン1のCpG領域メチル化解析





Ueda et al, NeuroReport 14（1）: 51-55, 2003

図7　うつ病患者における情動予測の脳機能解析

ますと（**図5**）、もともと誰にでもストレス脆弱性の遺伝的な素因はありますが、母子分離や虐待などを経験することなどによりストレス脆弱性が亢進し、その後時期を経て大人になった際にストレスにさらされるとうつ病を発症するということです。

一方、不遇な環境で育てられた子供たちにも良好な環境を与えるとストレス脆弱性を軽減し得ることからも、全てが遺伝的に決定されるものではなく、環境要因によっても大きく影響を受けることが分かります。遺伝的な研究のことをジェネティックスといいますが、環境要因も踏まえた形で考えていこうというのがエピジェネティックスです。現在、遺伝と環境、二つの要因をテーマにしたエピジェネティックス研究が注目されております。この分野はがんの診断法の研究において随分進んできており、遺伝子の発現を促進または抑制するよう調節するメチル化という機序が明らかになってきました。

そこで我々は、BDNF遺伝子のDNAメチル化を測定し、環境要因と遺伝的な発現調節機構の関わりに注目した研究を行いました。未治療のうつ病患者さん20人及び健康な人18人の血液を採取し、BDNF遺伝子のエクソン1のプロモーター領域と呼ばれる部分のメチル化のパターンを見たところ、上が健康な人で、下がうつ病患者さんのように、はっきりと二分されることが分かりました（**図6**）。これまでは、うつ病を血液検査で診断するための指標はありませんでしたが、BDNF遺伝子メチル化が、新たなうつ病診断のためのバイオマーカー（生物学的な指標）の一つとして有力な候補になる可能性があるということが示されました。これは多くの新聞やメディアで報道されました。

快・不快予測と将来報酬予測の脳活動

そこで、うつ病になった場合の脳での変化はどこで起こっているのかが次の課題になります。なぜ、うつ状態になり、不快になるのだろうかということを快・不快予測機能から見てみます。研究にはMRI（磁気共鳴画像法）を使用し、検査中に画像が見られるようになっています。例えば、**図7左上**にあるような、誰が見ても快あるいは不快を感じる画像を目の前に提示し、そのときの脳の活動を機能的に解析することができます。このような手法をfMRI（functional magnetic resonance imaging：機能的MRI）と言います。

我々は、「○」が出た4秒後に必ず快の画像が、「□」が出た4秒後に必ず不快な画像が出るという予測ができる課題と、「＋」が出た4秒後にどの画像が出るか予測できない課題を繰り返したときの脳活動をfMRIを用いて解析・比較したところ、情動（快・不快）を予測しているときの脳活動が浮き彫りになりました。結果、健康な人の場合、快を予測しているときは左側の前頭葉の活動が亢進していたのに対し、不快を予測するときは右側の前頭葉が活動していました。つまり、快・不快で左右の前頭葉を使い分けていることが分かりました（**図7左下**）。一方、うつ病患者さんでは、左側前頭葉の活動低下及び右側前頭葉亢進が見られ、快を予測する機能は低下しているのに対して、不快を予測する機能が亢進していることが分かりました（**図7右**）。このことより、うつ病患者さんが嫌な気分にずっと支配されていることが理解できると考えられます。

次に、うつ病のもう一つの中核症状である興味や喜びの喪失、無気力や絶望に関する研究成果を御紹介します。脳内の報酬系と呼ばれる神経系では、薬物依存や無気力に関与しているドパミンという神経伝達物質が中心的な役割を果たしています。この報酬系について、将来報酬予測と呼ばれる機能と脳活動について検討しました。我々は、将来得られる報酬が大きいと判断された場合、楽観的になり物事に対してポジティブに取り組もうとします。しかし、今得られる報酬より将来の報酬の方が絶対に少ないと思うと、悲観的になりネガティブな行動を取ってしまいます。言い換えれば、我々の意思決定には、今得られる報酬と将来得られる報酬を常に比較することが重要であると言えます。

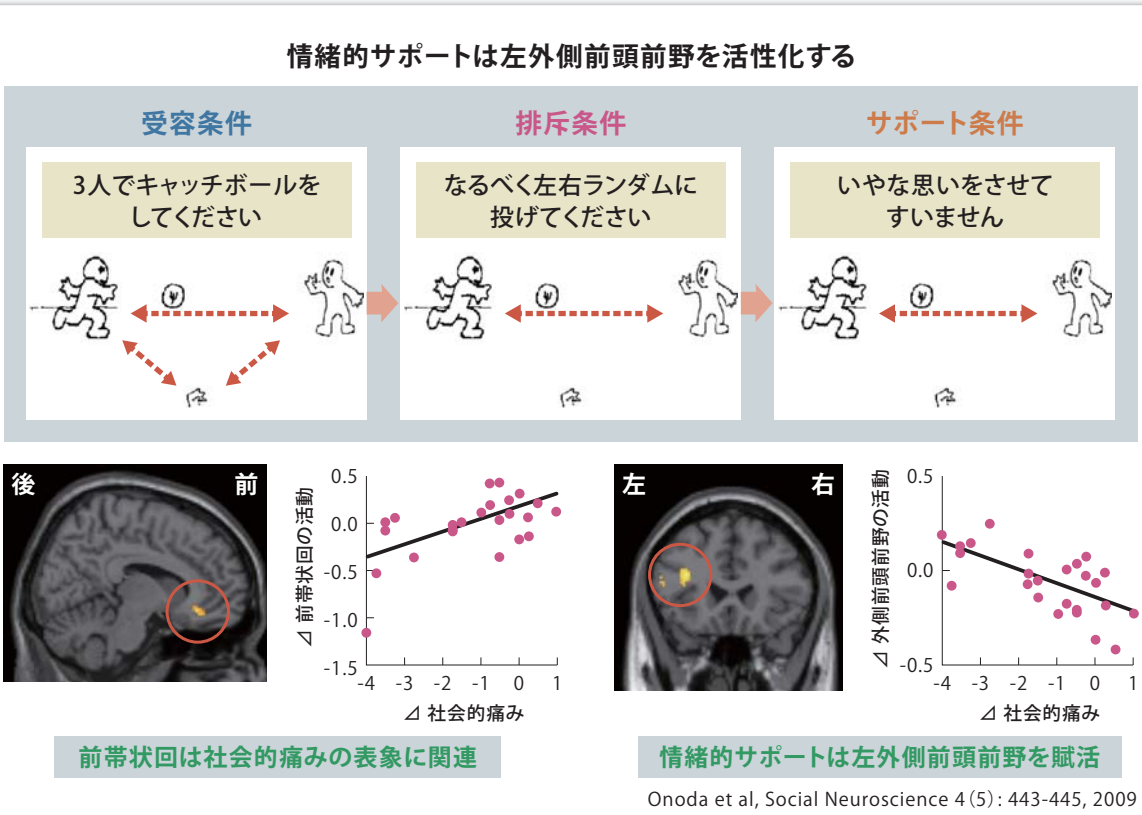
そこで我々は、わりと簡単に小さな報酬が得られるゲーム（短期・小報酬課題）と、しばらく我慢した後に大きな報酬が得られるゲーム（長期・大報酬課題）をしているときの脳活動をfMRIを用いて比較しました。結果、目先の小さな報酬を予測しているときと、将来の大きな報酬を予測しているときでは、同じ報酬系が働くものの微妙に脳の活動部位が異なっており、さらに、長期将来報酬を予測しているときにのみ中脳の背側縫線核が活動していることが認められました。セロトニンは、この背側縫線核から分泌され、脳全体に行き渡って分布しています。このことより、将来の大きな報酬を予測するときに、どうもセロトニンが関わっていることが分かりました。

また、先述したように、うつ病患者さんでは脳内のセロトニン濃度が低下しています。これらのことから、うつ病患者さんでは、将来の報酬を予測する機能が低下し、短期報酬予測が優位となるため、目先のことにこだわり、将来に展望が持てず、絶望的になり、また目標を設定できないので、やる気が起きないということにつながるのではないかという一つの理解が可能になります。

精神療法（カウンセリング）と脳機能

精神科を受診しても、話だけしか聞いてもらえず薬を出されるだけで結局何もしてもらえないと不満を訴える患者さんも時にはおられます。しかしこの精神療法（心理療法、カウンセリング）は、悩みがあるときに友達と飲みに行って話しただけで、別に事態は変わらないけれども癒やされたといったように、我々も日常で体験しているものです。

そのメカニズムを科学的に解明できないかということですが、被験者にキャッチボールをしている画像を見てもらいながら、fMRIを用いて脳活動を測定しました。画面の上部に“三人でキャッチボールをしてください”等のメッセージが表示されます。画像には被験者の手も表示され、被験者もスイッチを操作してキャッチボールをします。しかしある時突然、被験者にだけボールが来なくなります。つまり仲間外れにされてしまうわけです。そしてこの仲間外れにされた状態の後に、「嫌な思いをさせてすみません」や、「あなたの気持ちはよく理解できます、私も以前そうだったから」といった共感的なメッセージを表示します（**図8**）。このような情緒的なサポートをした場合とそうでない場合を比較したところ、仲間外れにされたときの前頭葉の前帯状回の活動と、仲間外れにされた人が感じた社会的痛みのスコアは正の相関を示しました。つまり仲間外れにされて嫌な思いを感じている部位が前帯状回ではないかという仮説が成り立ちます。また、そのような状況の中で共感的なメッセージを表示した場合、先ほど快を予測するときに活動した左背外側前頭前野の活動が亢進しており、社会的痛みのスコアが下がりました。つまり情緒的なサポートを受けているとき、左側の前頭葉が活性化している可能性が考えられます。このことから、精神療法も脳の中に何らかの作用をおよぼしている可能性が示唆されました。



Onoda et al, Social Neuroscience 4 (5) : 443-445, 2009

図8　排斥（疎外）時の社会的痛みに対する情緒的サポートによる脳機能変化

脳プロでの研究と展望

現在、脳プロの課題F・うつ病等研究チームでは、広島大学が拠点になり、全国の9医療機関でうつ病などの気分障害の研究を推進しております。広島大学では、精神科クリニックなどにまだ薬を飲んでいない未治療のうつ病の患者さんが受診された際、患者さんに十分説明をして、血液の採取や、脳の検査をさせてもらいます。そしてある一定の抗うつ薬による治療を行い、反応性を長期間追跡調査していきます。そして、うつ病の患者さんの脳のどこの異常と、うつ病のどの症状が関わっており、また、抗うつ薬による治療で何が治っていくのかをきちんと追跡していこうとしています。

そしてこれまで積み重ねた様々な研究の結果を踏まえて、同じ方から得られた画像や血液などの膨大なデータを大型コンピュータで解析します。オンラインショップなどにおいては、あるパターンごとに分類して、この商品を選ぶ人はこのカテゴリーに入るから次にこのような商品を選ぶだろう、という機械学習の方法で分析しています。このような方法を応用し、従来は症状だけに基づいていたうつ病の分類を、脳科学の様々なデータに基づいた新しい分類でできないか、あるいは薬に対して、あるタイプの人は効きやすい、もしくは効きにくい、というような分析ができないかということを研究していきたいと考えています。

さらに最終的には、ニューロフィードバックのノウハウを統合させ、患者さん自身が御自分の脳の異常を把握して、コントロールできるような革新的な新規治療方法の開発に結び付けていきたいと考えております。以上、御清聴ありがとうございました。

「私たち」の脳科学
2個人同時計測MRI研究

定藤規弘
さだとうのりひろ

自然科学研究機構
生理学研究所
大脳皮質機能研究系 教授

＜略歴＞

1983年京都大学医学部卒業。1994年京都大学より医学博士号を取得（医学博士）。米国NIH客員研究員、福井医科大学高エネルギー医学研究センター講師、助教授を経て、1999年より現職。1998年第36回日本核医学会賞受賞。

ここがポイント

- **「私たち」は目でつながっています。**
- **「私たち」は注意を共有することから コミュニケーションを始めます。**
- **「私たち」の脳活動はアイコンタクトで同期し、共同作業を通じてその同期は強まります。**

本日は「『私たち』の脳科学」という題でお話しします。

「私たち」とは、「あなた」と「私」という二人の間のことであり、「私たち」は目でつながっています。「私たち」は誕生したのち、様々な機能が発達していきますが、「私たち」のコミュニケーションは、注意を共有することから始まります。これまでの実験から、「私たち」の脳活動は視線を合わせることで同期し、共同作業を通じて、その同期が強まるということが分かってきました。本日は、この内容についてお話ししたいと思います。

視線とコミュニケーション

まず、「目は口ほどに物を言い」、つまり視線の役割について、フランス古典主義の名画、ジョルジュ・ド・ラ・トゥールの代表作「女占い師」を例にとって説明したいと思います（**図1**）。中央の方Ⓑの視線は左の方に向いていますが、ⒶとⒸの二人の間で視線のやり取りが起こっています。Ⓒの人は占い師で、Ⓐの男性からコインを取って占いをしています。男性はこの占い師に注意を向けています。その横にいるこのⒷの女性は、この男性の視線に注意しながら時計の鎖を切ろうとしている、つまり盗みをしています。さらに見てみると、この男性を囲む四人の女

Georges de La Tour

図1　人間は視線から相手の意図を容易に読み取ることができる

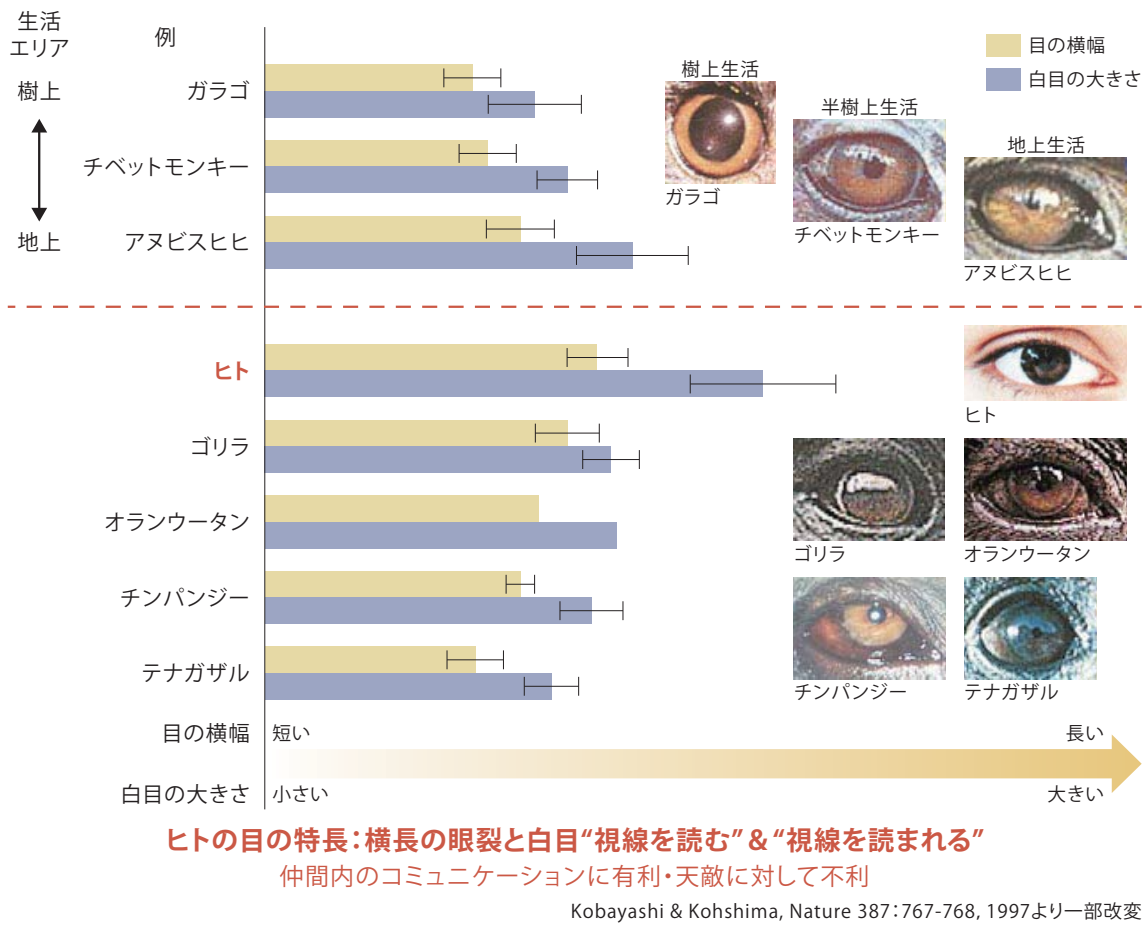


図2　霊長類の目の特徴

性が一つのチームになってこの男性からいろいろなものを奪い取っている状態になっています。これらから、視線が仲間の間での大きな信号になっているということと、犠牲者の行動状態が読まれていることが分かります。この視線の利用については、進化的説明がなされています。ヒトの目は白目があることと、横に長いことが非常に大きな特徴です（**図2**）。白目と黒目の間のコントラストのおかげで、目がどこを向いているのかが非常に明瞭に分かります。目が横長になっていることの進化的な理由として、樹上から地上に降りることによって注意を向ける方向が水平に広がったという考えがあります。実際、樹上で暮らすサルの仲間では、眼裂の形はほぼ丸ですが、それがだんだん生活の場所が地上に近づくに従って横長になってきます。一方、ヒト以外の霊長類には白目がありません。これは視線を読まれないようにするため、と考えられています。ですから人間の目の特徴は視線を読む、そして読まれることであり、これは仲間内のコミュニケーションには有利、そして天敵に対しては不利なことだと言えます。**図1**の絵画に登場するジプシーの女占い師の一党はこれを利用し、そして男の人は犠牲になったというわけです。

視線というのは「注意の方向を表す」という意味で非常に重要な社会的な信号です。注意にはいろいろな処理を行うために必要な情報の選択という機能があります。情報の選択の仕方は、目標の追求と直接的につながります。したがって視線を読むということは、行動の予測に大変重要であるということになります。

アイコンタクトと共同注意

我々は生まれてから社会能力をだんだんと身に付けていきますが、まず、非常に早い時期の社会的な行動の特性についてお話ししたいと思います。

我々は生まれたときから社会的な存在であると言われています。**図3左**は男性とその顔を見ている赤ん坊の顔ですが、男性が唇を開けたり、あるいは舌を突き出したり

誕生直後
新生児模倣

Meltzoff & Moore, Science 198（4312）: 75-78, 1977

生後4か月
二項関係

生後9か月
共同注意

図3　社会能力の発達

すると、赤ん坊はそのまねをします。このような現象は1970年代に初めて報告されたわけですが、生まれて1時間未満でもこのような現象が起こることがその後報告されています。すなわち学習が始まるであろう前の時期からこのような模倣が起こるのです。これは新生児模倣と言いますが、この現象から、我々は生まれつき自分の仲間と同じような行動をするらしい、ということが分かります。

そして、大体4か月になると、赤ん坊と養育者の間には「二項関係」というものが成立します（**図3中**）。「二項関係」とは言葉の前の、言葉を使わない会話のことです。自分の方から笑うと、向こうが笑う、といったように、役割を交代するということが重要な要素です。見つめる、それから声を出す、それを聞いて、また声を出す。触る、触られる、そしてお互いにまね合う。これは原会話とも言われるものですが、この中でアイコンタクトが非常に重要であると言われています。アイコンタクトは心理的状態の共有と言われています。すなわち、「あなたを見ている」という意図や「あなたに注目している」という注意を共有するのです。また、笑い等で感情を共有することもできます。

また、1歳頃までには共同注意という現象が起こります。共同注意というのは二人の個人がある物体への注意を共有することです。**図3右**では赤ん坊がコスモスを指し、それを見ています。お母さんがそれを見て、この子と視線を合わせます。「ああ、これはコスモスよ」というほほ笑ましい情景です。これが共同注意の典型的な例です。相手に視線を返すことは注意の共有であり、この行動は生後半年から1歳頃までに現れます。このなにげない行為は、他人の意図を察する能力の芽生え、言葉の発達の前駆状態と言われています。また、この行為の欠如は自閉症の早期兆候と考えられており、共同注意は社会的な能力の発達において非常に重要とされています。

「私たち」の脳を科学する

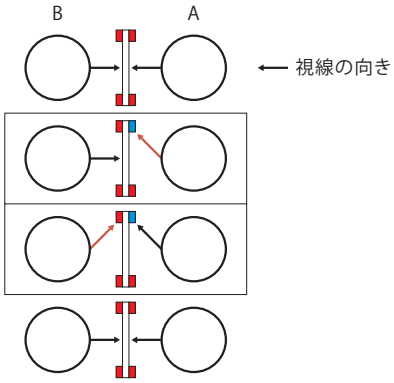
「『私たち』の脳科学」で使われる道具立ては脳の活動を画像化する方法です。これはfMRI（functional magnetic resonance imaging：機能的MRI）と言われていますが、脳賦活検査と呼ばれることもあります。「脳を活性化させる」というイメージでこのような名前が付いたわけですが、ある課題に関連した神経活動の変化を捉えて、その場所を同定する方法です。このfMRIあるいはPET（Positron Emission Tomography：ポジトロン断層撮影法）という手法で脳の活動を計測し、画像化することが一般的です。神経活動は血流（脳の血の巡り）の変化に反映されるため、血流を計測して血の巡りが増えたところを見れば、どの場所が活動しているかということが分かるという原理です。

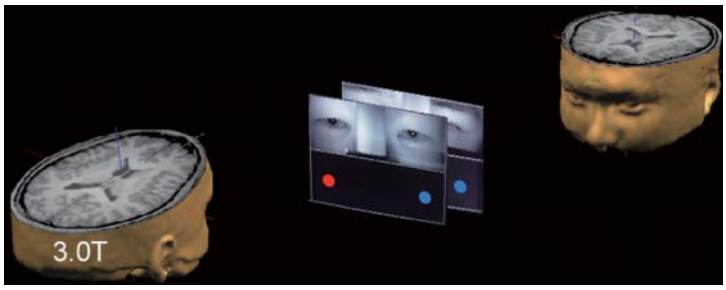
現在、fMRIが非常によく使われておりますが、MRIという機械そのものが発明されたのは今から約40年前です。30年前にPETを用いて脳血流を計測する手法が確立し、20年前にfMRIの原理が分かりました。そして10年前からfMRIは非常によく使われるようになっています。様々な実験が行われていますが、基本的には個人が特定の課題を行っているときの脳活動を計測することが多く、一人の活動を見る、というのが現状です。我々の研究所では、2台のMRIを導入し、2名の被験者がコミュニケーションをとっている最中の脳活動を同時に記録して解析するとい

う手法を開発しました。

「私たち」の脳科学、すなわち共同注意に対するアプローチとして、我々はまず共同注意をMRIの中で再現する実験から始めました。共同注意においては、目を合わせた状態から特定のものに対して注意を共有し、また元の目を合わせる状態に戻りますので、「目を合わせる」ことが基本の状態になります。目を合わせているという基本状態と、それから視線を合図として特定の物体を見るという処理の二つを数学的な手法を使って分けることができますので、「見つめ合う」と「相手の視線によって特定の物体を見る」という二つの働きから、二人の間の関係性を調べたわけです。

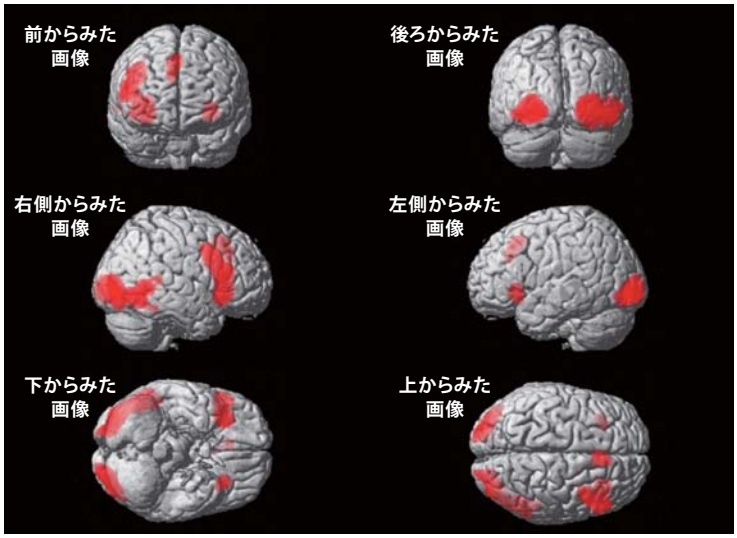
2台のMRIを隣り合わせて設置した環境で実験をします。顔の情報（この場合は主に視線です）をビデオカメラを使ってお互いのモニターに映し、ちょうどテレビ電話のように目の前でお互いが見合う状態を作ります（**図4**）。この状態でAさんの画面上のボールの色が変わると、Aさんは色の変わったボールを見ます。Bさんは、Aさんの動いた目の視線を見て、同じ方向のボールを見るという実験を行います。このときの脳の活動に関連する要因として、二つが考えられます。一つは目を信号として課題をする共同注意の課題。これは課題に関係するものですので、頭のいろいろな領域が活動します（**図5**）。例えば後頭葉の視覚を扱う領域です。前頭葉の一部にも活動が出ます。二つ目はそのような課題を行うための「基本状態」がどのようになっているか、ということです。共同注意課題





Saito et al, Frontiers in Integrative Neuroscience 4:127, 2010

図4　2個体同時計測fMRIによる共同注意課題

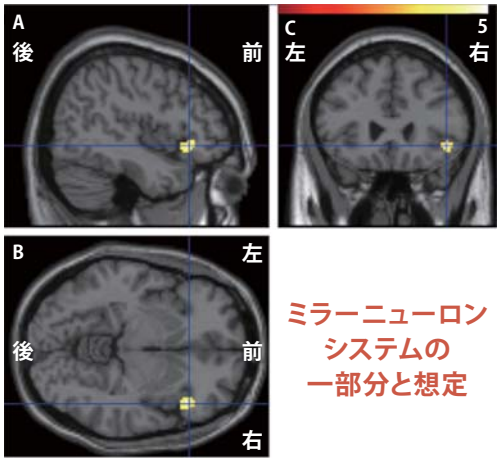


p＜0.05 FWE Corrected

Saito et al, Frontiers in Integrative Neuroscience 4:127, 2010

視線処理に関連する脳領域：視覚領域から右下前頭前野にわたって活動が見られる

図5　共同注意課題時の脳活動



Saito et al, Frontiers in Integrative Neuroscience 4:127, 2010

神経活動の個体間相関 右下前頭回

図6　共同注意課題時に個体間で活動が同期する脳部位

を始めるには、アイコンタクトが必要です。その際に「私たち」が心理的共有をしていると考えられ、この心理的共有は神経活動の同期として測定できるのではないかと考えられました。

そこで、私たちは特に興味を持って、視線を合わせているときに二人の脳のどの部位の活動が同期するのかについて調べました。解析の結果、1か所、非常に強い同期が観察されました（**図6**）。右側の下前頭回という部位、すなわち前頭葉の下の右側です。この部位は、「ミラーニューロンシステム」（ある特定の運動を実行しているときにも、運動を見ているだけのときにも、共通して活動する領域）と言われている領域とほぼ一致しています。この領域は、他者理解に重要であると言われてきましたが、この領域が、他者との心理的共有に関与することを示した点で、今回の初見は非常に興味深いものです。

先述したとおり、共同注意の欠如は自閉症の早期兆候とされています。自閉症は基本的に他人とのつながりが弱いことが一つの特徴です。そこで、私たちは、先ほどの二人の間で見られたような脳活動の共鳴が、自閉症の方では減少しているのではないかという予想の下で、自閉症の方と、健常者の方でペアを組んでいただき、同様の実験を行いました。すると、健常人二人のペアよりも、同調の具合がずっと小さくなっているということが分かりました。これは自閉症の方の他人とのつながりにくさを反映しているのだろうと考えています。

経験によって変わる脳の同期

私たちのつながりというものは、当然、経験にも大きく左右されると考えられますので、共同作業の前後で同期性が変わるかどうか、ということを調べることができます。まず見つめ合いをして、その間に脳活動の同期を調べます。その後、先ほどの共同注意課題という課題を繰り返し行います。一日目はこれで終え、翌日にもう1回見つめ合い課題をするという実験をしたわけです。一日目は、まず先ほどのテレビ電話型の状態で二人が8分間見つめ合います。その後、共同注意課題を45分間行います。二人で共同して行っているわけです。二日目にお二人にまた来ていただき、同じように見つめ合いを8分間します。次にもう1回見つめ合いを行いますが、このときに見ている画像は昨日撮ったビデオです。つまりこの二人は見つめ合っていると思っているけれども、実は昨日のビデオを見ているので見つめ合っていません。すなわち「リアルタイムでのコミュニケーション」は無い状態になっており、これを比較対象として行います。

一日目の見つめ合いでは、二人の視覚に関わる脳部位の活動に相関が出て、この部位が同期していました。共同注意課題をした翌日の見つめ合いでは、前方に非常に強い活動が広がっているのが分かります。一方、本人たちは全く気が付いていないが、昨日のビデオを見つめているときには活動の同期は全く発生しません。そして昨日の脳活動と比較しても全く相関しません。したがって脳活動の同期というのは、直接にリアルタイムで信号をやり取りしていることによって起こった、ということが言えます。

分かったことは以下のことです。一つ目は、見つめ合っている二人の間の脳活動の同期はミラーニューロンシステムといわれる領域で起こるということ。二つ目は、活動の同期は、単純に相手の顔を無意識に模倣したことで起こるわけではなく、信号のやり取りが必要であるということ。三つ目は、脳活動の同期は、被験者の主観的な気付きとは無関係に起こるということ。そして四つ目は、同期は経験によって増強するということ。これらの結果は、二者間の心理的共有、すなわち「私たち」性に対応する脳活動の少なくとも一部分を反映しているだろうと考えています。

視線以外のつながり

ここまで「私たち」は視線でつながっていることを随分強調いたしました。では視覚が奪われている人の場合は一体どうなるかということですが、視覚障害者の方の場合には、手でつながっている、というのが回答です。視覚障害者の方々は指で顔を触って、その感情を読み取ることができます。感情は表情に現れます。表情は運動ですが、感情として表象されるのです。その表象をつかさどる脳の部位が先ほど申し上げたミラーニューロンシステムですが、この部位は目のつながりではなくて、手のつながりでも十分に活動するということが実験から明らかになっています。先ほどのような2個体同時計測ではありませんが、我々の予想としては視覚障害者の方々は他者と手あるいは聴覚でつながっているだろうと考えております。

fMRIでは、個人の様々な脳活動が分かるわけですが、今回は、これを2台使う手法によって、個がリアルタイムでどのように相互作用をするかが明らかになりつつある、ということを紹介しました。このようなことが実際の実証的な研究の対象になりつつある、ということが今回のメッセージです。共に生き、コミュニケーションするということの神経基盤の解明と、そしてその障害の克服に向けて研究を進めていきたいと考えています。

統合失調症の新しい治療と予防をめざして

西川 徹
にしかわ とおる

東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科
精神行動医科学分野 教授

＜略歴＞

1977年東京医科歯科大学医学部卒業。1985年東京医科歯科大学より博士号を取得（医学博士）。1987年国立精神・神経センター神経研究所室長、1994年同研究所部長を経て、1999年より現職。1993年第1回日本生物学的精神医学会学術賞受賞、2007年日本油化学会第6回オレオサイエンス賞受賞。

ここがポイント

- **精神機能に影響する薬物の作用から見た統合失調症のメカニズム**
- **難治性症状の治療法開発と脳のD型アミノ酸・D-セリン**
- **思春期から発症する仕組みに関係する分子と新しい治療・予防法**

本日は、私たちの研究グループが取り組んでいる、統合失調症の難治性の症状に対する新しい治療法について、また予防などに役立つような研究についてお話ししたいと思います。

統合失調症について

統合失調症は決して珍しい病気ではなく、生涯のうちにかかる割合は世界中でほぼ同率で、人口の約1%弱の方が発症する、非常に発症率の高い脳の疾患です（**図1**）。この疾患の問題点は、思春期から青年期の15～35歳という人生の早期に発症する方がほとんどで、現在治療薬はありますが、改善が難しい症状もあり、完全に治すことが難しい場合が多いことです。治療により良い経過をたどって社会生活を送られるようになる患者さんがほとんどではありますが、病気になる前の本来の自分の能力を完全に取り戻した状態で社会復帰するということが難しい方が80%以上いらっしゃいます。自殺してしまう方がかなり多い疾患でもあります。2008年厚生労働省患者調査によると、受診患者数は約80万人とされており、中でも入院患者さんは約19万人で、これは入院患者数全体の約14%であり、全疾患の中で最も多い値です。このことからも、いかに治療が難しい病気かが分かります。

統合失調症の主な症状の一つは陽性症状と言い、幻覚や妄想といった、実際に無いことが聞こえたり、見えたり、あるいは誤った内容を信じ込み、周りの訂正を受け入れられないというものです（**図2**）。陽性症状は、現在使われている治療薬が比較的効果を示します。それに対して、健常な精神機能が少なくなったり無くなったように見える変化を陰性症状と言い（**図2**）、人とのコミュニケーションが苦手になる、意欲が湧かないといった問題につながります。もう一つは認知症状と言い、健康な人が日常で特に意識することなく行っている、自分の行動を計画し、状況を確認して実行に移し、それが妥当であったかを検証する、といった流れがうまくいかなくなる症状です（**図2**）。陰性症状と認知症状は薬が効きづらい症状であり、このために十分な社会復帰が難しいという現状があります。

統合失調症

- 発症率が高い：約0.8%
- 人生の早期に発症する：主に15～35才
- 慢性化しやすい：治療薬に抵抗する症状
- 治療が難しいことが多い：
  - 約19万人が入院
  - 80%以上で社会復帰が不十分
  - およそ10%が自殺

統合失調症の患者数

統合失調症患者数	
受診患者数	約80万人
入院患者数	
全科	約139万人
精神科	約31万人（22%）
統合失調症	約19万人（14%）

2008年厚生労働省「患者調査」

図1　統合失調症の概要

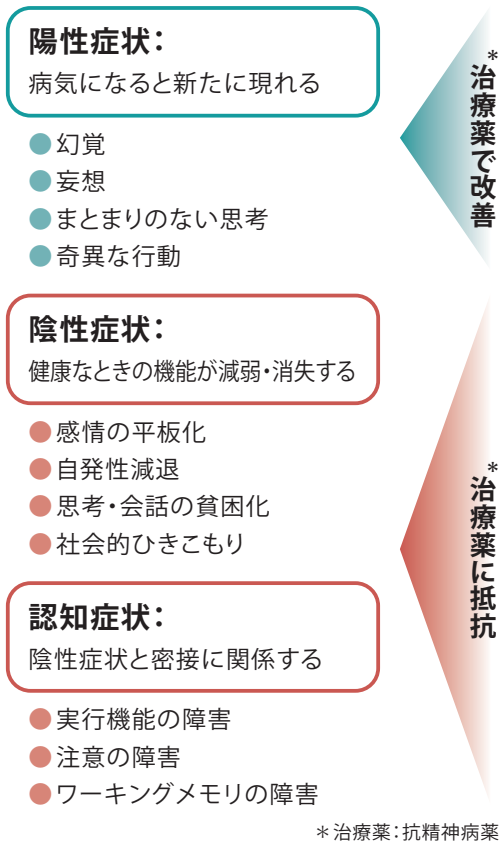
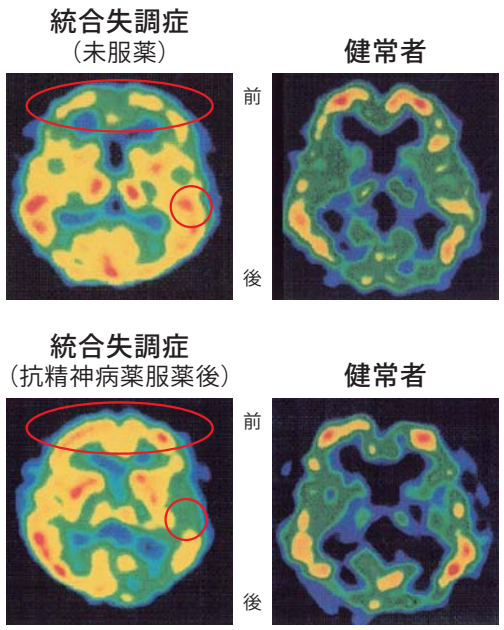


図2　統合失調症の主な症状



松田博史博士のご好意による（Matsuda他、Clin Nucl Med 13: 53-55, 1988年に発表の内容）

図3　SPECTによる脳血流量の観察

画像検査と脳活動

統合失調症は脳の疾患であるにもかかわらず、アルツハイマー病やパーキンソン病といった他の脳疾患と違い、脳の中を探ってみても明らかな形態の変化が見られません。これは非常に不思議なことです。脳全体を見ても、顕微鏡で詳しく調べても、健康であった方の死後脳と比べてみても、それほど変わりません。つまり、統合失調症では脳の形の変化は余りないということになります。

例えばMRIという画像検査で健康な方と統合失調症の方の脳を比較しても、ほとんど区別がつかないのですが、血流測定といった脳機能の活動の変化を調べる方法では、明らかな違いが見いだされました。近年のテクノロジーの進歩により、脳の“形”ではなく“働き方”が変化しているということが分かりました。その先駆けとなった、松田博史先生（現：国立精神・神経医療研究センター）の研究を御紹介いたします。

SPECTと呼ばれる方法を用いて脳血流量を測定し、脳機能を調べた結果、健常な方と幻覚・妄想状態がある統合失調症の方では、一目でパターンが違うことが分かります（**図3**）。この方法では、血流量と神経活動の程度がほぼ比例すると考えられ、活動性が高い方から低い方へ、赤、黄色、緑、青という色で示されています。大きく違うのは、健康な方では前頭部が後頭部と比べて活発に活動しているのに対し、統合失調症の方では逆の関係になっています。また、統合失調症の方は「聞く」ことに関係する部位が活発となっていますが、健康な方は特にそういうことは見られません。このように、脳の形には変化がありませんが、脳機能に変化が認められます。さらに、この幻覚・妄想状態を持つ統合失調症の方が投薬により症状が改善した時に、もう一度画像を撮って見てみますと、前頭部の方が後頭部より活発に活動しているという正常のパターンを示しました。「聞く」ことに関係する部位の活発な活動はすっかり消え、幻聴の症状も改善しています。このように症状とともに脳機能の状態もかなり正常に近づいたことになります。

神経回路と神経伝達物質

脳は非常に複雑な臓器で、脳の各部位がいろいろな機能を分担しています。これらはばらばらに働くのではなく、例えばある機能が働く際にはある特定の部位を中心

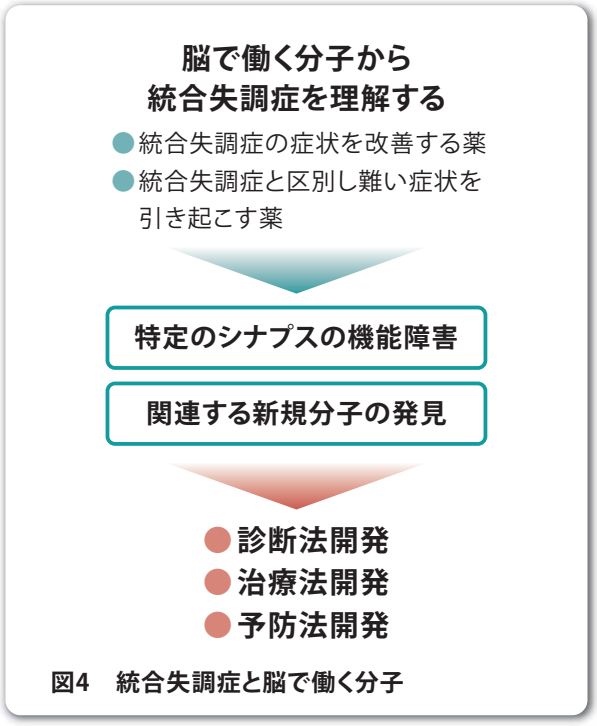


図4　統合失調症と脳で働く分子

にして各部位が協力し合って働くといったことが知られています。また、脳は、神経細胞（ニューロン）が複雑に絡み合った神経回路から成っています。網の目のように張り巡らされた神経細胞同士は、シナプスという極めて狭い隙間を隔てて向かい合っており、内部を伝わってきた電気信号を化学物質の信号に変えて相手に伝えることで情報のやり取り、つまりコミュニケーションを行っています。近年、統合失調症のように脳機能に変化が起こる原因として、シナプス間のコミュニケーションに問題があることが分かってきました。したがって、脳でこのようなシナプスの働きを調整する分子や仕組みを更に詳しく調べ、新たな発見をすることが、統合失調症の診断や治療、予防法の開発につながると考えられます（**図4**）。

シナプスでのコミュニケーションを担う化学物質は「神経伝達物質」と呼ばれ、たくさんの種類があります。統合失調症の幻覚・妄想状態を改善する薬物（抗精神病薬：**図5**）は、このうちドパミンという物質による神経伝達を強く抑制するので、統合失調症の患者さんでは、ドパミン神経伝達が過剰であると考えられています。この考え方を「ドパミン仮説」と言いますが、患者さん以外の人に統合失調症とよく似た幻覚・妄想を引き起こす薬が、ドパミンの活動を異常に活発化することからも支持されています。しかし、陰性症状・認知症状には現在の治療薬が効果をほとんど示さないため、これらが生ずるメカニズムは「ドパミン仮説」では説明ができずにいました。

この問題を解く手掛かりを与えたのは、グルタミン酸と

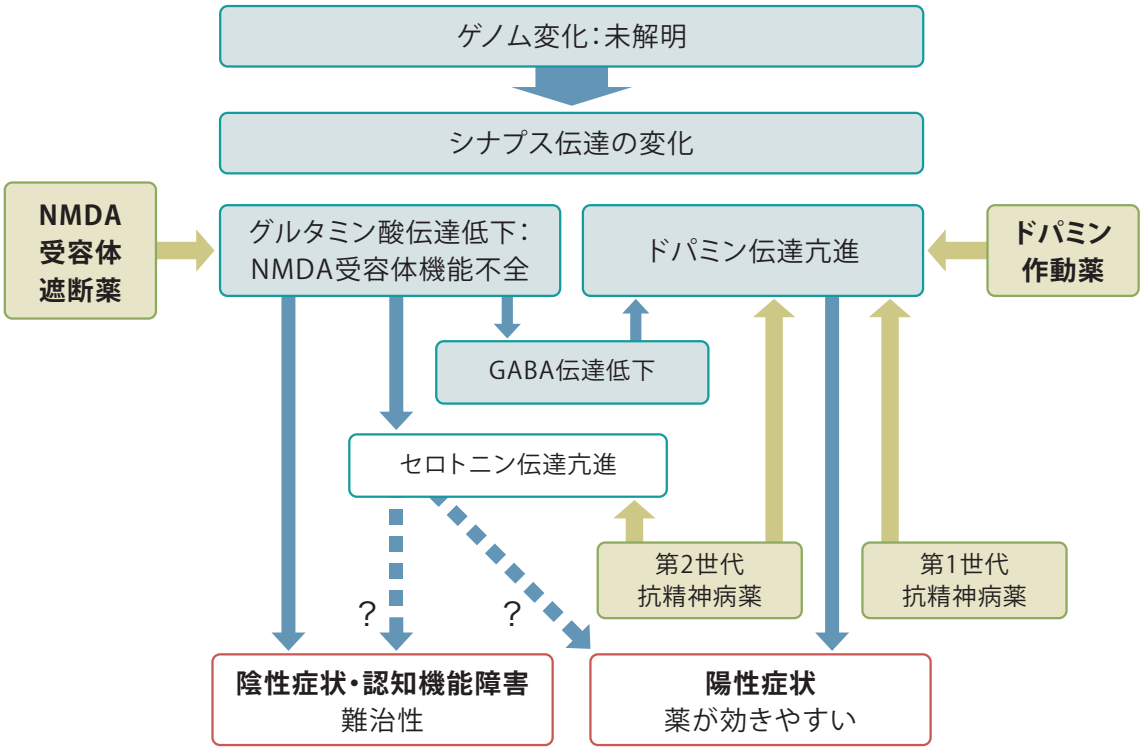
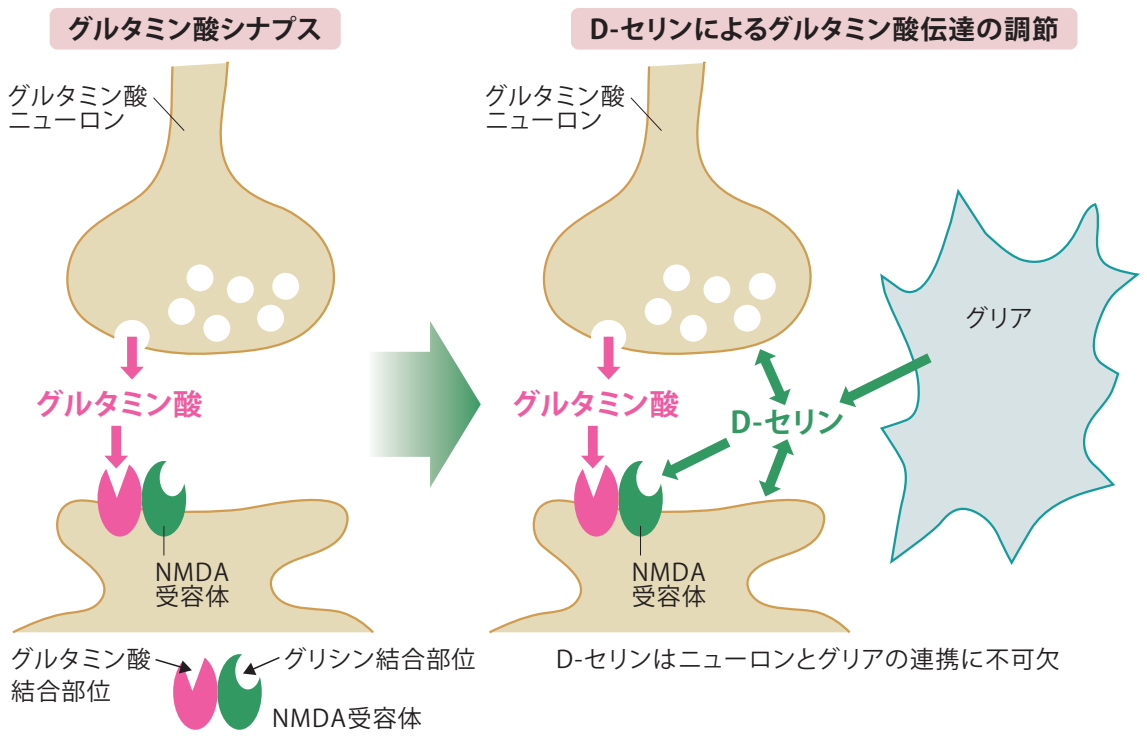


図5　薬物の作用から見た統合失調症の症状のメカニズム



Nishikawa, J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 879 (29) : 3169-3183, 2011

図6　シナプス－グリア間相互作用の理解に基づく病態解析と治療法開発

いう神経伝達物質の研究です。1950年代から、統合失調症と酷似した、陽性・陰性・認知症状を引き起こすことが知られていたフェンサイクリジンという薬物が、グルタミン酸の伝達を低下させることが見いだされました。グルタミン酸の伝達を受ける装置（受容体）には幾つかの種類がありますが、フェンサイクリジンは、そのうちNMDA受容体の働きを強力に阻害します。しかも、NMDA受容体へのグルタミン酸伝達が低下するとドパミンの伝達が過剰になることも分かりました。つまり、少なくとも一部の統合失調症では、NMDA受容体の機能不全のために、ドパミン伝達が亢進して陽性症状が出現し、ドパミン伝達以外の異常によって陰性・認知症状が生ずる可能性が注目されるようになりました。したがって、NMDA受容体の働きを促進する薬物は、陽性症状とともに難治性の陰性症状や認知症状を改善することも期待されています（**図5**）。

そこで現在、このNMDA受容体の一部（グリシン結合部位）に作用する薬を使ったグルタミン酸の伝達を補正する研究が進められており、良好な成績が報告されてきています（**図6**）。

注目される物質「D-セリン」

更に研究が進むにつれ、NMDA受容体の活性化、つまりグルタミン酸の伝達にはアミノ酸の1種であるD体のセリン（D-セリン）が必要であることが明らかにされました。ほとんどのアミノ酸にはD体とL体があり、これらはちょうど右手と左手のように左右対称関係にありますが、働き方は異なります。これまで、ヒトの体を構成しているアミノ酸は、全てL体と考えられてきましたが、私たちの研究グループは、ヒトを含む哺乳類の脳にD体のセリンが豊富に存在していることを発見しました。D-セリンは、統合失調症で低下すると推測されているNMDA受容体機能の維持に不可欠なだけでなく、D-セリン自身が統合失調症の症状を改善することが分かっています。つまり、D-セリンは精神機能の調節に重要な役割を担っていて、統合失調症ではその働きが異常になっている可能性が示唆されています。私たちも、D-セリンが脳内で適切なレベルに増えれば、統合失調症の症状を改善するのに役立つのではと考え、D-セリンのシグナルを制御する仕組みや、それに作用する物質の研究を進めています。また、現在は精神科の薬ではありませんが、D-セリンに似た作用をもち、既に内科で認可

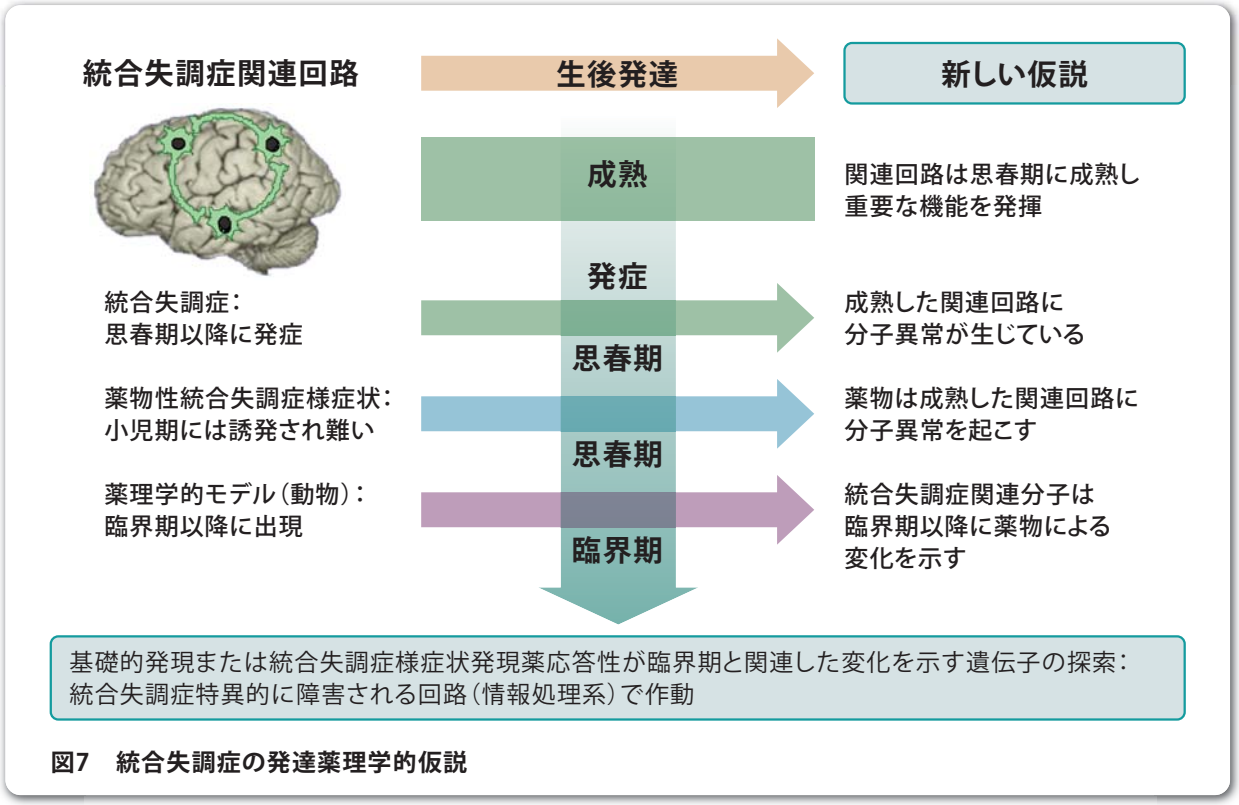


図7　統合失調症の発達薬理学的仮説

されている薬物を使った臨床試験も行っています。

一方、今まではシナプスでのNMDA受容体の調節については、神経細胞のみに焦点を当て検討されてきましたが、近年、D-セリンがグルタミン酸伝達を調節するのに、神経細胞だけではなくてグリア細胞が協調して働くことの重要性が分かってきました。今後は、統合失調症を初めとする様々な精神疾患のメカニズムを考える上で、グリア細胞の働きについて詳しい研究を進める必要があると思っています。

統合失調症の発症時期から メカニズムを探る

次に、脳プロで進めている研究についてお話しします。先ほど、統合失調症はシナプス間のコミュニケーションに問題があると述べましたが、その問題を引き起こす原因を突き止めれば、新しい治療法や病気の予防に役に立つかもしれないと考え、研究に取り組んでいます。

統合失調症の発症を考える上でもヒトの発達を考慮することは非常に大切です。統合失調症は思春期以降の若い時期に発症するという特徴があります。同様に、薬物による統合失調症に類似した症状も思春期以降に引き起こされることが多くの文献で報告されています。この特徴には脳の神経回路の発達が関係していると推定されます（**図7**）。各神経回路は成熟した後に、それぞれの重要な機能を発揮するはずです。統合失調症で特異的に障害される神経回路が思春期頃に成熟すると仮定した場合に、この病気と薬物による類似の症状が思春期以降に発症する理由が説明できそうです。つまり、統合失調症で障害が起こる神経回路は、思春期以前に問題があっても症状として目立ちませんが、それ以降では、精神機能の調節にとって不可欠な役割を果たすことができず、重大な統合失調症症状となって現れると考えられます。特定の薬物が酷似した症状を誘発するのは、直接または間接に、統合失調症で障害される神経回路に異常を引き起こすためと考えるのが妥当です。したがって、これらの薬物も、この神経回路が成熟する思春期以降にならないと、統合失調症のような症状を引き起こすことができないことになります。

このような仮説（**図7**）から見ると、統合失調症で障害される脳の分子や神経回路は、統合失調症類似の症状を誘導する薬物によって思春期以降に変化を示し始めるか、反応を大きく変える点を指標として検出することが可能と考えられます。動物では、統合失調症類似の症状を引き起こす薬物を与えたときに生じる異常な動きが統合失調症のモデルと位置付けられていますが、このモデルも生後発達

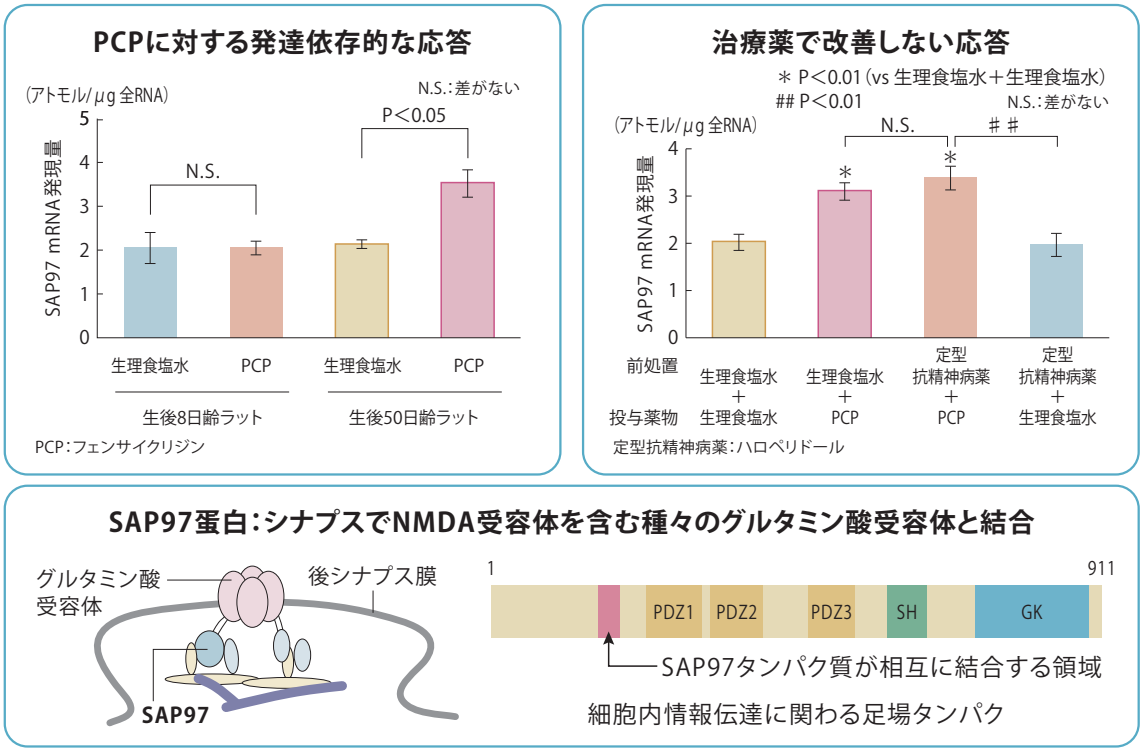


図8　SAP97の統合失調症の難治性症状に関連する可能性

の一定の時期以降にしか成立しません。そこで私たちは、こうした薬物を与えられた動物の脳から、この時期（臨界期と呼びます）以降に応答が変化する遺伝子を見付ければ、統合失調症のメカニズムに近づけるのではないかと考え、該当する変化を示す遺伝子を検索する研究を進めました。検索は、臨界期前後の薬物への反応が最も著しく変化する部位の一つである大脳新皮質で行いました。その結果、数十種類以上の候補が見いだされました。

その一つであるSAP97は、様々なグルタミン酸受容体と結合するタンパク質です。SAP97は、難治性の症状と関係し、新しい治療薬開発の標的となっているNMDA受容体とも関係があるらしいということが分かってきています（**図8**）。

ゲノムの塩基配列の特徴から特定の遺伝子と一つの病気の関連性を調べる方法で、統合失調症とSAP97について検討してみると、双方には統計学的に意味のある関係があることが示唆されました。しかも、SAP97遺伝子がこれまで知られていなかったタンパク質の設計図（mRNAに転写されるもの）を持っている手掛かりが得られ、統合失調症との関連を更に研究しているところです。

まとめ

このように統合失調症は、脳の中に特定できるような形態の異常、あるいは組織学的な変化がなく、治療が難しい症状も多く残されています。しかし、脳科学の進展により、薬の作用が解明され、神経ネットワークの仕組みへの理解が深まってきたため、ドパミンの伝達過剰や、グルタミン酸の伝達低下の関与が明らかにされたのをはじめ、D体のセリンのような新しい物質との関係も次第に見いだされつつあります。これらを利用して、今まで改善が難しかった症状に対する治療法の研究ができるようになってきている現状を報告しました。

そしてまだ途中ですが、なぜ統合失調症という疾患が発症するのかということをより詳しく調べることで、予防や進行の阻止などに役立つのではないかと考え、現在も研究を進めているところです。御清聴ありがとうございました。

Q1 うつ病とストレスとの関係について教えてください。

ストレス≠うつ病

A1 山脇

例えるなら、ボールに外から指で押す圧力を掛けたとき、中に起こるボールのひずみがストレスです。職場や学校などでの人間関係、そのほかいろいろなことがストレッサーとなり、人間におけるひずみとして現れるものがストレスです。ピンと張っているボールは少々横からグッと押したりつぶしたりしても、元に戻ります。健康な場合はこの回復力というストレスをはねつけていく力がある程度あります。それがだんだんとボールが古くなるとへこんだままになり、ボールの中、つまり私たちの脳の中に様々な症状が維持されストレスに弱い状態になります。これをストレス脆弱性と言いますが、あるとき強いストレスが負荷され、ついにはボールがはじけてしまう。それが病気だと理解すれば分かりやすいと思います。

つまり、ストレスとうつ病は大きく関連はしますが、必ずしもストレス＝うつ病ではありません。同じストレスが掛かってもうつ病にならない人はたくさんいるわけです。

ストレスとの上手な関わり方

A2 三國

うつ病の患者さんが良くなったときに、割と「まあ、いいか」というふうに考えられるようになったということをよくおっしゃいます。やらなくては、やらなくてはといって、非常に圧迫されているような中で頑張りすぎてしまってうまくいかないようなことも、「まあ、いいか」というふうになっていくと随分楽になっていきます。

家族や仲間、あるいは同じ病を持った人同士で気持ちを共有しながら、話し合えるような中で共に闘っていくというようなことで、力を得ているという処し方は、我々が普段から習わなければならない点ではないかと思っている次第です。

Q2 精神疾患の画像診断について教えてください。

基礎研究とこれからの課題

A1 定藤

精神疾患は脳の形状に余り変化が出ないというのが大きな特徴です。特定の精神疾患に特有の形の変化を捉えるのは非常に難しいのが現状です。そこで、形ではなく、ネットワークの働き方や、それを作動させる伝達物質がどうスイッチを入れるかということ、この場合は受容体ということになりますが、スイッチをどういうふうに画像化するかということが、今後の研究の方向になるかと思います。MRIによりネットワークの解剖学的な情報を捉え、PETあるいはSPECTにより、特定の神経伝達物質を受け取るような受容体を生きたままで画像化することができます。これらを組み合わせることで、疾患の解明に向けた基礎研究に取り組んでいくことになります。

一方、臨床応用には、診断や治療の効果などを捉えることのできる生物学的指標（バイオマーカーと言います）が重要です。バイオマーカーの探索と疾患理解の両方向を引き続き進めていく必要があります。

臨床応用の現状

A2 山脇

あくまでも研究段階ですが、うつ病診療の中で先進医療としてNIRS（近赤外分光法、光トポグラフィ）を使うことが、2009年に厚生労働省によって認められました。現在、世界に先駆けて、日本全国の18か所の施設で行われています。精神疾患の画像による鑑別診断への応用に向けて、診療の場面でいろいろな方々に測定させていただきながらデータを集めて、いずれは保険適用できるかどうか、それを確認する段階になっているということです。

Q3 統合失調症を取り巻く現状について教えてください。

診断・治療に向けて

A1 西川

今日お話しした難治性の症状のほかにも、社会復帰に向けての大きな問題があります。それは、再発が多く、再発を繰り返すとしばしば症状が重くなることです。きちんと服薬している方でも、3割ぐらいは再発を起こしてしまうというデータがあります。したがって、症状と経過の両方を良くすることが大切で、統合失調症の症状とともに再発が起こるメカニズムを明らかにする研究を進める必要があります。

このためには、今後ますます精密になることが予想される脳画像診断の研究と、ここで御紹介してきた分子レベルの研究を、有機的に結びつけることがカギになると考えられます。このような先端的な研究によって、統合失調症では、脳のどこでどのような異常が起こるのかが詳しく解析され、それを予防し治療する方法が開発されることが期待されます。

私たちができることとは

A2 西川

症状が非常に重いときは、心配で手を貸したいと思い患者さんに直接話し掛けても、なかなか治療の必要性を理解していただけないことが多いのがこの病気の特徴です。このようなときは、どうしたら治療を受けていただけるかを、病院・保健所等の専門家に相談してくださるようにお願いします。

症状が良くなり、社会復帰している患者さんの中には、引っ込み思案で、皆さんの輪の中に入れずにいる方が多いのが実情です。その場合は、一緒にやっていこうという姿勢を見せてあげていただきたいと思います。また、心配事がありそうな様子を感じたら、詳しく突っ込んでどんどん質問をするというのではなくて、患者さんに寄り添って困っていることに耳を傾け、一緒に解決の方法を考えていただくことも大事です。

閉会挨拶

三品昌美
みしなまさよし
プログラムディレクター

本日は脳プロ公開シンポジウム in KYOTOに非常にたくさんの方にご参加いただき、また、活発な御意見・御質問も頂いて本当にありがとうございました。

20世紀の後半に生命科学研究が非常に大きく発展しました。それにより、私たちの体の理解と病気の治療法が大きく進展してきました。一方、私たちの脳では、1,000億ともいわれている神経細胞がそれぞれ数千～1万の入力を受け取り、お互い情報のやり取りを行っています。脳全体としては神経細胞が10の15乗から10の16乗にものぼるネットワークを作って機能している複雑なシステムであるため、なかなか科学の光が届かなかったわけです。

しかしながら、今日の講演でもたくさん御紹介しましたように、21世紀になり、MRIやPETなどのイメージング法、新しい遺伝子解析法などいろいろな技術が開発されてきまして、脳の理解に科学的な光が届くようになりました。科学的根拠に基づききちんと脳を理解し、脳の疾患を克服しようという機運が世界的に盛り上がっています。

そこで、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムでは、脳の機能を科学的に理解し、その成果に基づき、心や精神の成り立ち、そして精神・神経疾患を理解し、診断・治療・予防に結び付けていけるような研究に取り組んでいます。このような目標に向かって、日本全国の多くの先生方に日々努力していただいています。今後も社会に貢献できる脳科学研究を推進してまいりますので、是非皆様の御理解・御支援を賜りたいと思います。本日はどうもありがとうございました。

展示リスト

01 小型霊長類コモンマーモセットの MR ニューロイメージング

岡野 栄之　慶應義塾大学医学部

課題 C

02 社会性と脳発達の関係を細胞・分子レベルで調べる

狩野 方伸　東京大学大学院医学系研究科

課題 D

03 遺伝子から見る精神疾患

吉川 武男　理化学研究所脳科学総合研究センター

課題 D

04 社会的に隔離された環境が脳に与える影響の分子細胞メカニズム

髙橋 琢哉　横浜市立大学大学院医学研究科

課題 D

05 環境ストレスと子供の脳発達

下郡 智美　理化学研究所脳科学総合研究センター

課題 E

06 生きた脳の中を動く神経細胞を光らせて、脳が形成されるしくみを探る

仲嶋 一範　慶應義塾大学医学部

課題 E

07 遺伝子改変マウスを用いた精神疾患の病態解明と治療法の開発

田中 光一　東京医科歯科大学難治疾患研究所

課題 E

08 オキシトシンによる知的障害を伴う自閉症の治療試験研究へ

東田 陽博　金沢大学子どものこころの発達研究センター

課題 F

09 てんかんを伴う自閉症関連遺伝子の同定と解析

山川 和弘　理化学研究所脳科学総合研究センター

課題 F

10 血液検査でうつ病が分かる？若年発症うつ病の病態メカニズム

山形 弘隆　山口大学大学院医学系研究科

課題 F

※課題については38ページに記載

01 小型霊長類コモンマーモセットのMR ニューロイメージング

岡野 栄之　慶應義塾大学医学部
おかの ひでゆき

課題 C

私たちは、ヒトと同じ霊長類で、脳の構造や働きが似ているマーモセットの遺伝子改変技術を駆使し、神経疾患の病態解明や治療法の開発を目指しています。

今回の展示では、超高磁場の7テスラMRIを用いたマーモセットの脳画像研究と、それにより明らかになってきた脳神経回路構造や脳機能活動について紹介しました。多くの方がMRI画像に興味を持たれた様子でした。

02 社会性と脳発達の関係を細胞・分子レベルで調べる

狩野 方伸　東京大学大学院医学系研究科
かのう まさのぶ

課題 D

他者への対応や協調的な行動などの社会性の発達には、脳の神経細胞ネットワークの形成が関係するとされています。

今回の展示では、この神経細胞ネットワーク形成の仕組みに着目することにより、自閉症・統合失調症の原因の解明を目指す私たちの研究戦略と、研究に必要となる遺伝子操作技術や、神経細胞ネットワークの変化を検出する技術について紹介しました。

03 遺伝子から見る精神疾患

吉川 武男　理化学研究所脳科学総合研究センター
よしかわ たけお

課題 D

統合失調症や自閉症など精神疾患の病態解明には、発症や病状に影響を与える遺伝要因と環境要因を明らかにすることが必要です。

今回の展示では、遺伝要因として疾患脆弱性（病気のなりやすさ）に関係するゲノム領域・遺伝子群の検索や、環境要因として食事から取り込まれて脳の発達や神経機能に影響を与える脂肪酸の代謝についての私たちの研究を紹介しました。

多くの来場者の方に熱心に説明をお聞きいただきました。

04 社会的に隔離された環境が脳に与える影響の分子細胞メカニズム

高橋 琢哉　横浜市立大学大学院医学研究科
たかはし たくや

課題 D

母親やほかの子供との関係が断たれた養育環境（社会的隔離）は社会性障害の原因の一つと考えられています。

私たちは、ラットを用いた研究によって、社会的隔離による体性感覚の機能異常にグルタミン酸受容体とストレスホルモンが重要な働きを持つことを明らかにしました。

今回の展示では、多くの質問を頂き、研究に対する期待の高さを感じました。

05 環境ストレスと子供の脳発達

下郡 智美　理化学研究所脳科学総合研究センター
しもごおり ともみ

課題 E

幼少時のストレスは満腹中枢の発達に影響を与えると考えられ、ストレスを受けた子供には過食行動が現れる場合があります。

今回の展示では、マウスを用いて、摂食を調節する領域である視床下部での遺伝子の発現を調べ、摂食中枢の発達がストレスによりどのように変化するか、またその変化と過食との関連性について紹介しました。身近なテーマである「食」に、来場者はとても興味深い様子でした。

06 生きた脳の中を動く神経細胞を光らせて、脳が形成されるしくみを探る

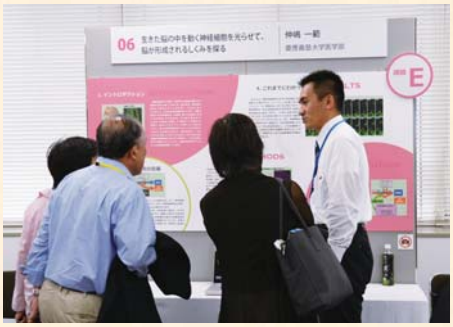
仲嶋 一範　慶應義塾大学医学部
なかじま かずのり

課題 E

海馬は、記憶・学習などに重要な領域で、その形成異常は精神・神経疾患の原因につながる可能性が示唆されています。

私たちは、脳組織の形態を保ったまま、生きた神経細胞を光らせて可視化する技術を確立し、個々の細胞の動きを観察することにより、神経細胞がどのように形を変え移動し、海馬を形成していくのかを調べています。

今回の展示では、マウスの海馬が形成されるときの神経細胞の動きを、動画を使って紹介し、多くの方に神経細胞のダイナミックな動きを御覧いただきました。



07 遺伝子改変マウスを用いた精神疾患の病態解明と治療法の開発

田中 光一　東京医科歯科大学難治疾患研究所
たなか こういち

課題 E

精神疾患の発症メカニズムを分子レベルで解明するために、脳の興奮を制御する遺伝子を欠損させたモデルマウスを作り、それらにどのような異常が起こるかを研究しています。脳の興奮性が高まった遺伝子改変マウスには、てんかん発作・繰り返し行動・社会行動の異常・認知機能の低下など、精神疾患の症状に似た様々な異常が観察されました。

今回の展示では、動画や顕微鏡を用いた標本観察を交え、これらの研究を詳しく紹介しました。

08 オキシトシンによる知的障害を伴う自閉症の治療試験研究へ

東田 陽博　金沢大学子どものこころの発達研究センター
ひがしだ はるひろ

課題 F

脳の神経細胞表面にあるCD38というタンパク質を欠損させたマウスでは、自分以外のマウスを認識し記憶する能力の障害や仔の養育の放棄などの異常が見られ、それと同時に、そういった社会性行動に重要なホルモンであるオキシトシンの分泌が低下していることを明らかにしました。

今回の展示では、これらの研究成果と、オキシトシンの経鼻連続投与が、知的障害を伴う自閉症の方に効果があった例について紹介しました。

09 てんかんを伴う自閉症関連遺伝子の同定と解析

山川 和弘　理化学研究所脳科学総合研究センター
やまかわ かずひろ

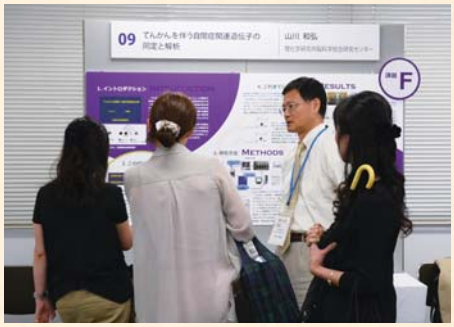
課題 F

乳児重症ミオクロニーてんかんは、難治てんかんに重度知能障害と自閉症を伴う疾患で、電位依存性ナトリウムチャネル※遺伝子SCN1Aの変異で引き起こされます。

私たちはその変異を導入したマウスを利用して、その発症メカニズムの詳細も明らかにしつつあります。

今回の展示では、最新の知見や今後の展望について紹介しました。

※電位依存性ナトリウムチャネル：神経細胞の興奮に主要な働きをするタンパク質



10 血液検査でうつ病が分かる？若年発症うつ病の病態メカニズム

山形 弘隆　山口大学大学院医学系研究科
やまがた ひろたか

課題 F

うつ病には複数の原因があり、若年発症と高齢発症では原因が異なるのではないかと考えられています。

私たちは、発症年齢によるうつ病の違いを新たに見つけ、将来的に診断・治療に役立てたいと考え、遺伝子の異なるストレスに強いマウスと弱いマウスに着目し、ストレスに弱いマウスを若年発症のうつ病モデルと考え、解析を行っています。

来場者の方に、うつ病への理解を深めるクイズやうつ病チェックシートなども体験していただきました。

脳科学研究戦略推進プログラムとは

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」（脳プロ）が目指す脳研究。

それは「社会に貢献する」脳科学です。

脳プロは、心身ともに様々な問題を抱える人が著しく増えている現代社会において特に重点的に推進すべき課題を選定し、その課題解決に向け、文部科学省が進める研究プログラムです。脳卒中などにより体が不自由になった方の身体機能の回復・補完を目指す研究や、発達障害、うつ病、認知症などの精神・神経疾患の発症のメカニズムを解明し、診断・治療・予防法につなげる研究、また、これらの研究の推進を支える基盤技術開発の研究等を進めています。

＜課題について＞

課題 C　独創性の高いモデル動物の開発

様々な脳科学研究で利用可能な実験手法を開発します。特にヒトの脳の働きやその障害による神経疾患等を解明するために、ヒトに近い霊長類を用いた実験技術の確立を目指します。

課題 D　社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発

コミュニケーションや共同生活等の社会的行動に関わる障害に対する新たな診断方法を開発します。この診断方法を障害の理解・予防・治療や社会性の健全な発達促進へ応用することを目指します。

課題 E　心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

赤ちゃんからお年寄りまで、全ての人が健康な脳をいかに保っているのかを解明します。そこから、心身の健康を支える脳の機能や病気発症のメカニズム、環境ストレスが脳に与える影響の解明を目指します。

課題 F　精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

発達障害、うつ病、認知症等の発症メカニズムを明らかにし、早期診断、治療、予防法の開発につながる研究を進めています。課題Eと連携を図りながら、精神・神経疾患の克服を目指します。

※各課題の詳細な内容については、脳プロホームページ、事業案内パンフレット等をご覧ください。

脳科学研究戦略推進プログラム　公開シンポジウム in KYOTO
MEXT Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)

平成25年2月 発行

本書を無許可で複写・複製することを禁じます
©2013 MEXT SRPBS Printed in Japan

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」事務局
website: http://brainprogram.mext.go.jp/
平成25年2月発行 ©2013 MEXT SRPBS Printed in Japan. 本書を無許可で複写・複製することを禁じます。