

Strategy of Biological Research for Child Psychiatry

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17199

【研究紹介】

子どものこころの医学の生物学的研究の展望

Strategy of Biological Research for Child Psychiatry

金沢大学大学院医学系研究科
脳情報病態学 (神経精神医学)
三 邊 義 雄

私が今後の臨床・研究の柱として、子どものこころの医学をメインテーマとして取り上げる理由は以下の4点です。

- 1 少子化・人口減少を背景として、こどもの心の問題が国家的課題として(たとえば安倍内閣において)注目されたこと
- 2 最新の国内外の疫学調査では、発達障害の有病率が1-2%と、以前より増加していること
- 3 最近の研究の進展により、自閉症などの発達障害に限らず、ほとんどの精神疾患の病因の背景に、“脳の発達障害”が関与していることが説得力を持って(生物学的論拠を持って)説明できるようになったこと。つまり精神疾患全般の早期発見・早期治療・予防において“こどもの心の医学”の重要性が再認識されたこと
- 4 発達障害者支援法案の成立とともに、我国でも大規模研究プロジェクトが多く実施・企画されたこと

図1に示すように、統合失調症と比べると自閉症の遺伝素因は90%と大きいわけで、当然遺伝子関連研究の重要性が指摘されています。そのとっかかりとして重要な作業仮説は未だ少ないのですが、セロトニン機能異常仮説はこれまで最も研究されてきた仮説です。一方、統合失調症では遺伝素因は高々50%です。つまり統合失調症には何千以上の多くの関与遺伝子があり、個々の患者さんによってその関与遺伝子の組み合わせが異なる可能性が大きいわけです。これは従来のメンデルの法則を基本にした、“ある疾患の発症に関与する遺伝子は、患者さんすべてに共通である”，という仮説に基づいた遺伝子研究の方法では統合失調症の関与遺伝子の解明は困難であることが予想されますし、実際、連鎖解析や関連解析ではそれが現状です。一方、統合失調症の場合はその表現系としての精神症状の背景にドパ

ミンの機能異常があり、さらにその背景に神経発達障害がある、という流れがわかっています。つまり遺伝子異常とこの神経発達障害を繋ぐ有力な作業仮説がないわけです。

このように自閉症研究では関与遺伝子の検索が重要です。我々はまずこれまで研究の流れを鑑み、セロトニンに注目して、研究を開始しました。図2に示すように、研究の流れはまずPETを用いて、セロトニン神経支配の指標である患者さんの脳セロトニントランスポーターを計測しました。最近セロトニントランスポーターの良いいリガンドも開発されたのです。さらにその変化と自閉症の中核症状である、こころの理論の獲得障害(他の人の気持ちや考えが推し測れない)と強迫症状、との関連を調べました。さらに、このこれらの所見と他のバイオマーカーとの関連も調べました。将来的には、図2に示すように、臨床で得られた治験を主に遺伝子改変動物を用いて基礎研究で確認検証し、有望なものは創薬へ繋ぐという戦略です。現在までの結果としては、自閉症では脳全般にセロトニントランスポーターの低下が認められました。さらに帯状回、上前頭回において、このセロトニントランスポーターの低下とこころの理論の獲得障害の強さの間に相関がみられました。一方、視床、海馬傍回においては、強迫症状の強さとの間に相関がみられました。さらに、大脳皮質の早期層状形成に重要な役割を果たすReelinの受容体である、VLDLR (very low density lipoprotein receptor) mRNAの血中での上昇と、脳内セロトニントランスポーターの低下の間に関連があったこと、血中セロトニントランスポーターmRNA濃度には変化がなかったことから、現在このVLDL遺伝子に注目し、基礎研究が進行中です。血中バイオマーカーに関しては、この他にも神経栄養因子などで、自閉症群

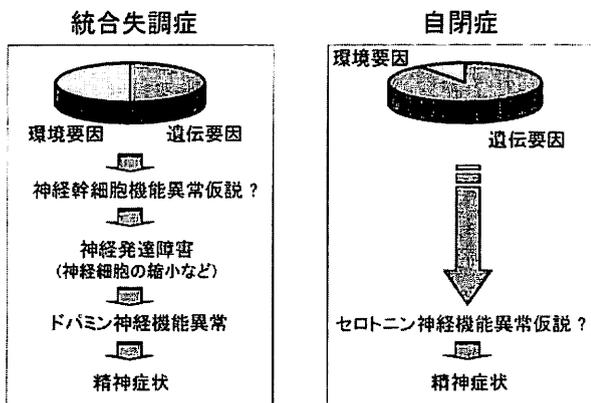


図1. 統合失調症と自閉症の病態発生仮説。

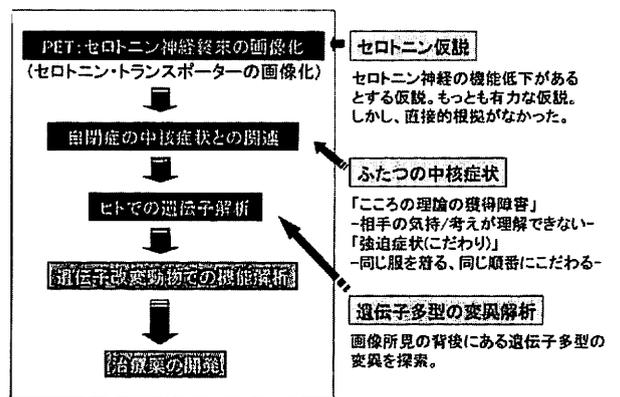


図2. セロトニン仮説の検証と感受性遺伝子の探索。

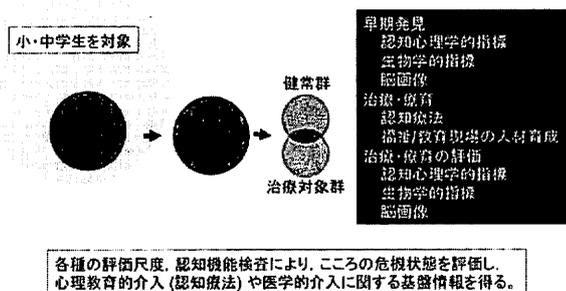


図3. 子どものこころの発達研究センタープロジェクト
早期発見と早期治療介入に必要な大規模疫学的研究

で低下がみられるものが次々と見つかっています。

今述べた研究戦略のように臨床から基礎研究に方向が流れるものと、逆に基礎研究から臨床に向かう戦略もあります。たとえば金沢大学の脳発達・自閉症研究は、2004から国よりCOE (center of excellence, 代表東田陽博教授)の選定を受け先端的研究が行われています。その中で最近自閉症の有力遺伝子として、オキシトシン合成の上流遺伝子であるCD38が発見され、Nature誌にfull articleとして発表されました。これはハエを用いたRNA干渉法などの遺伝子改変動物よりスクリーニングされた遺伝子で、現在、臨床のサンプルを用いた遺伝子解析が進行中です。

図3に示すように、これらの研究の進歩を背景に、将来は子供を対象にした大規模な疫学調査による、自閉症の早期発見・早期治療を目指した研究が必要となるでしょう。この新しい試みが、我国で初めて昨年からは愛知県の大都市で、中京大学と浜松医科大学の協力で開始されました。またこの疫学調査やこどもの心の医学の専門家の育成を柱とする、子どものこころの連合大学院の設立が、阪大・浜松医大・金沢大学を中心に計画されています。順調にいけば、平成20年度4月開校予定です。

特に成長過程の子供を扱う自閉症などの発達障害においては、医療だけでは対応は無理であり、自助グループ、教育学、心理学、福祉、ボランティア支援など幅広い社会資源を活用し、医療者がその連携強化の主導をすることが望まれます。既に述べたように、最近子どものこころの問題について、大きな社会的関心が寄せられています。背景には少子化・人口減少の時代になり、これまで以上に国家的課題として子ども、特にそのこころの問題が意識されていることは明らかでしょう。精神科領域では自閉症・アスペルガー障害などの発達障害について、改めて関心が高まっています。ここにも脳神経科学の進歩による、“脳の疾患”としての発達障害の見直しが背景にあります。さ

らに、最近では世論の反応が早く（おそらくインターネットなどにより、最新の研究情報が一般大衆に入手しやすくなったことにより）、医療関係者はそのプレッシャーを大いに感じています。このことを前向きに捉えれば、現在は医療と社会資源の連携強化にまたとない良い環境かもしれません。

思えば私が大学を卒業した頃からみると、精神医学も大きな変貌を遂げております。特にサイエンスとして他の分野に遅れを取っていた精神医学が、21世紀に入り俄然最も注目される分野になってきました。その主たる要因は脳画像学や分子生物学の驚異的な進歩により、精神医学の“脳神経科学”としての位置づけが明確になってきたことにあると思います。私が最近学生や研修医の皆さんに、“これからの精神医学は脳内科であると認識して頂いて結構です。精神医学は特別な領域ではありません”と自信を持って言える根拠はここにあります（実際金沢大学においても、大学院において精神医学は神経科学分野に入っております）。精神科患者の7-8割は精神科以外を受診する”という統計を見るまでもなく、“こころの問題”は精神科医療の独占事項ではありません。“精神科医療は（他と異なり）特別だ”という言い方は、学生・研修医の諸君には決してしないようにしています。学生・研修医の9割の方は精神医学を将来の専門にしないので、“どの診療科にも精神科の患者さんが来るので、この実習の間に精神科の患者さんへの偏見を取り、将来も温かく接してほしい”といつもも言っています。精神症状を伴うか否かで、同程度の身体疾患の患者さんに対する医療サイドの接し方が変わり（精神症状があれば治療継続を断られる、など）、身体疾患自体の医学的予後、ひいては患者さんの運命にさえ影響していると感じています。未来医学においては、生命現象のほとんどが分子生物学をもって語られ、疫学的視点に立って生命や疾患のリスクマネジメントが論じられるでしょう。精神医学も例外ではなく、大学人の私達はそのさきがけとしての役割を果たすべきかと思えます。そのことが患者さんとその家族の苦しみを和らげる最善の道であると信じています。

参考文献

- 1) Baird G et al.; Lancet, 368:210-215, 2006 (発達障害の疫学)
- 2) Yamada K et al.; Proceedings of National Academy of Science USA, on line Feb.20, 2007 (統合失調症の臨床遺伝)
- 3) Toyota T et al.; Human Molecular Genetics, 13:551-561, 2004 (統合失調症の臨床遺伝)
- 4) Sekine Y et al; Archives of General Psychiatry, 63:90-100, 2006 (セロトニントランスポーターのPET)
- 5) Suzuki K et al; Biological Psychiatry, on line Nov. 20, 2006 (自閉症のバイオマーカー)
- 6) Jin D et al; Nature, on line Feb 7, 2007 (自閉症の新規遺伝子)