

統合失調症研究の将来展望:

ひとりひとりのこころの健康、そして社会の精神的幸福へ

笠井清登

1. 社会における統合失調症研究の位置づけ

身体のみならず、こころの健康は、ひとりひとりの願いであり、国民としての基本的な権利である。これからの社会の目標は、経済的な富の追求ではなく、ライフステージに沿ってこころの健康を向上させることであり、この実現が最終的に社会全体の幸福度の上昇にもつながる、との認識が世界的に広まっている^[1]。そのなかで、疾患の生命・生活への損失の指標であるDALYs（障害調整生命年）が癌、循環器疾患等を上回りトップである精神疾患の早期発見や予防は最重要課題となっている^[2]。逆に、精神疾患の研究は、ライフステージに沿ったひとりひとりのこころの健康をどのように実現

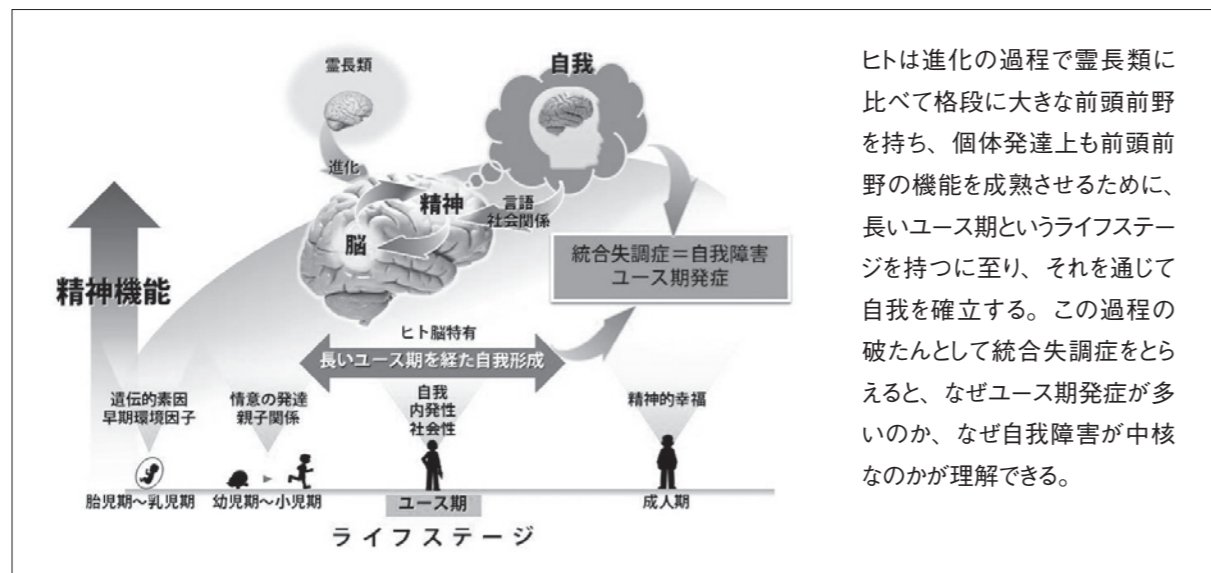
するか、という社会全体の目標の中に位置づけられる。2010年のNature誌新春号の巻頭言が、「これからの10年を精神疾患のために」と宣言した^[3]ことは、このような背景を持つものと言える。

統合失調症は、一般人口の約1%が罹患する非常に頻度の高い精神疾患であり、自我の障害を中核とし、社会性・意欲（内発性）の障害を伴う。自我とは、自己の知覚・思考・行動と外界（他者）のそれらとの明確な境界の認識であるため、その障害は、幻聴（自己の内言が他者の声として知覚される）、妄想（外界の無関係な事象が自分に関連付けられる）などといった精神病症状として表現される。脳科学は、知覚・認知（cognitive neuroscience）→情動（affective neuroscience）→社会性・内発

性（social neuroscience『社会脳』）の順で発展し、ついに最も高次の精神機能である自我・自己意識の解明を目指す、『自我脳』とでもいべき段階にきた。自我や意欲や社会性が脳の言葉で語れるようになってきたのである。自我・意欲・社会性の生理的側面は脳研究により、病理的側面は精神疾患研究、特に統合失調症研究により、双方向的に理解を進めるパラダイムが生まれつつある。

統合失調症のもう一つの本質的特徴は、ライフステージ上思春期（ユース期）に好発することである。ヒトは進化の過程で霊長類に比べて格段に大きな前頭前野を持つに至った。ヒトは個体発達上も前頭前野の機能を成熟させるために、長いユース期というライフステージを持つに至り、それを通じて自我を確立する。前頭前野の発達過程の遺伝・環境相互作用による変異として統合失調症をとらえるなら、なぜユース期なのか、なぜ自我障害なのか、が統一的に理解できる。若くして発症し、慢性に社会機能が低下することが多く、有病率が高いため、疾患による社会的損失が極めて大きくなる（世界の非感染性疾患全体のDALYsの約2%^[2]）。したがって、統合失調症の早期発見や予防は、社会全体にとっても喫緊の課題であり、統合失調症の研究は、ユース期の自我機能をいかに育むのか、という「ユースメンタルヘルス」とでもいべき大きな枠組みの中に位置づけられる（図1）

図1 ユース期における自我の確立と統合失調症



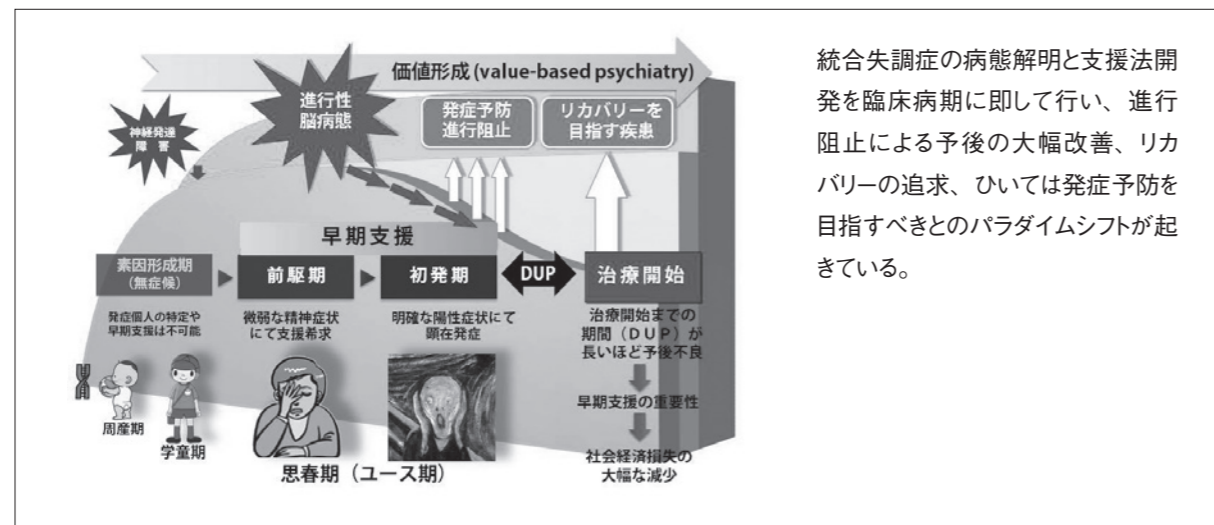
PROFILE
笠井清登
(かさい きよと)
東京大学大学院医学系研究科精神医学分野・教授
専門：精神医学、神経画像学

2. 統合失調症研究のパラダイムシフト

2.1 臨床病期概念の確立

統合失調症は、程度の差はあるものの、発症前に比べて発症後に社会的な機能が低下する。E.クレペリンが『早発性痴呆』（dementia praecox）と定義した一世紀前から、臨床的な病態進行に対応する進行性脳病態の存在が想定されていた。しかし、半世紀以上にわたる死後脳研究で、認知症のような神経変性所見（グリオシス）が見つからず、「統合失調症の死後脳は神経病理学者にとって墓場である」との言葉が残され、統合失調症の発症後の進行性脳病態は否定されるに至った。一方、疫学・遺伝子研究の進展により、周産期のリスク因子や、神経発達に関連するリスク遺伝子が報告され、1990年代までに神経発達障害仮説が確立した。こうした病態仮説の確立は、逆に、抗精神病薬のほぼ生涯にわたる服薬で症状を緩和するという、ややもすると悲観的な治療観の確立につながった。しかし、神経画像の進歩と、精神病未治療期間（duration of untreated psychosis;

図2 統合失調症研究のパラダイムシフト



DUP) と社会的予後不良の関係の解明により、統合失調症発症後の脳病態進行の有無を再検討する神経画像研究が盛んとなった。その結果、初回エピソード（統合失調症を初めて明確発症した時期）患者において、大脳新皮質を中心とした進行性脳体積減少が明らかとなり^[4]、DUPを短縮し、早期支援を行うことの科学的根拠が明らかにされた。身体疾患では、臨床病期（ステージ）と病理学的所見が対応しているが、精神疾患にはこれまで臨床病期概念が適用されてこなかった。2006年にMcGorryらが提唱した統合失調症の臨床病期概念（素因形成期、前駆期、初回エピソード、再発、難治化）^[5]は、精神医学の歴史上、画期的なことである。これも、神経画像の進歩によって、統合失調症の前駆期や初回エピソードにおける進行性脳病態の存在が発見されたことが大きい。この臨床病期概念の確立によって、前駆期や初回エピソード

の分子病態の解明とともに、心理社会的なアプローチも含めた早期支援、ひいては予防を目指す時代に入った^[3]と言える（図2）。

2.2 早期支援・予防の時代へ

こうした臨床研究の結果を踏まえ、脳部位・時期特異的な進行性体積減少の基盤となる分子病態が分かれば新たな治療戦略の開発につながるという、基礎研究のパラダイムシフトの機運が生じている。従来の出生前後の神経発達障害モデルのみに依拠した、統合失調症の遺伝的素因・脆弱性の獲得機構の研究に代わり、ユース期発症前後の臨界期という時間軸に沿った分子・回路・行動異常に着目するモデル動物研究が展開されつつある^[6]。薬理的な早期支援の可能性として注目されているのがOmega-3 fatty acidであり、前駆期症状を呈する個人において発症移行率の低下を認めたとしている^[7]。

一方、心理社会的なアプローチとして、前駆期に対する認知行動療法または通常対応のランダム化割り付け試験で、認知行動療法の方が顕在発症予防に有効であるとの報告があり^[8]、自我機能の成熟を支えるような有効かつ特異的な心理社会的支援法の開発へと発展していくことが期待される。

2.3 バイオマーカーの実用化

統合失調症を含む精神疾患の診断は、面接によるいくつかの臨床所見の組み合わせによって症候学的になされており、治療法選択、予後予測などの臨床判断について客観的なバイオマーカーが存在しないことが多くの医学疾患と異なる点である。統合失調症の科学的早期診断補助法の確立は、支援が必要な個人の同定の感度・特異度を向上させることにつながる可能性があり、医療従事者にとってのみならず、患者・家族にとっても切実な課題である。簡便・非侵襲的で、自然な状態で計測でき（real-world neuroimaging）、信号解析法・データ解析法が標準化されており、個々の症例に適用可能で、かつ多施設で実施可能な神経画像検査法が求められている。それらの条件を満たす近赤外線スペクトロスコピー（near-infrared spectroscopy; NIRS）は、うつ症状を呈する患者の統合失調症と気分障害の鑑別診断補助について、2009年より先進医療に認められた^[9]。大規模な多施設共同研究を経て、臨床検査法としての有用性を確立する必要がある。また、統

合失調症前駆症状を呈する個人の発症リスク予測などにも応用が期待される。

3. 20年後を見据えた展望

3.1 バイオマーカーに基づく診断基準の確立

精神疾患の診断は、臨床症状や経過の観察と記述に基づいており、生物学的病因・病態に基づいた診断基準は存在しない。このため、生物学的異種性の高いサンプルを同一疾患群とみなして研究するがゆえに、病因となるバイオマーカーが発見されない、という本質的な困難を抱えてきたのが精神疾患研究である。そこで、多施設共同で、統合失調症を含む精神疾患の脳画像、血液（オミックス）、ゲノム、および死後脳の大規模データベースを構築し、バイオインフォマティクスを駆使することにより、客観的バイオマーカーに基づく精神疾患の再分類を行う作業が必須である。これにより、生物学的異種性に即した、早期診断、治療法選択、予後予測などに資するバイオマーカーの実用化が可能となる。

3.2 ヒトと動物をつなぐtranslatableな中間表現型研究

統合失調症の早期支援や予防戦略の開発には、臨床病期別の脳病態解明が必須である。このため、モデル動物研究においても、臨床病期に即したモデル動物の作出・解析が必要である。そこで、マウス・ラット・霊長類（マーモセツ

ト等)・ヒトにおいて、in vivoで、非侵襲に、縦断的に、種間で共通に測定できる中間表現型が必要であり、その候補が高磁場MRIである。これにより、統合失調症モデルとして妥当なモデル動物を用い、部位・時期特異的な病態の解明を行い、早期支援・予防に直接つながる所見を得ることが期待される。

3.3 コホートを舞台とした脳科学と社会科学の融合

精神疾患の早期支援・予防、ひいては社会全体の精神的幸福度の向上を目指すには、ライフステージ(発達 [Development] 軸)に沿って、遺伝 [Gene]・環境 [Environment] 要因とその相互作用 (G x E x D interaction) を同定する疫学・コホート研究が欠かせない。特に統合失調症の研究に資するのは、ゲノム解析や神経画像計測などの脳科学的手法を加えたユース期縦断コホートの展開である (“translational epidemiology”)。ユース期の自我機能の発達に対する遺伝・環境因子を同定することにより、モデル動物研究にもその知見を組み込むことができる (“bedside-to-bench” concept)。このように、これからの20年は、統合失調症研究において脳科学と社会科学が融合する時代となろう。

3.4 精神疾患研究費の格段の強化

精神疾患の解明に対する研究費は、癌などの身体疾患や神経疾患のそれに比べ格段に低く、

DALYsに比例していない^[10]。これは日本において顕著な現象であるが、欧米においても普遍的に見られる。身体疾患の研究推進においては、政治への働きかけも含めた当事者・家族らの運動が重要なきっかけとなるが、精神疾患を持つ個人は、疾患そのものによる認知機能への障害、さらにはスティグマ(偏見)により、社会的弱者となりやすく、声を挙げられないのである。したがって、精神疾患による社会的損失を克服し、社会全体の精神的幸福を実現するには、社会が内発的に精神疾患研究費をDALYsに見合った形で提供すべきである。これにより、精神疾患の解明やこころの健康の増進に対する社会の姿勢が市民に希望を与え、研究により脳科学的な理解が進むことによって、スティグマの減少にもつながるのである。

4. おわりに：総合人間科学としてのユースメンタルヘルス

統合失調症研究の最新の進歩により、早期支援によって予後が大幅に改善する可能性、ひいては予防も視野に入りつつあり、統合失調症の概念、治療観にパラダイムシフトが起きている。これと呼応して、統合失調症の症状の消失のみならず、当事者のニーズ・価値形成に基づいて『リカバリー』を目指すことがより本質的なアウトカムとして認識されつつある (value-based psychiatry)。

統合失調症を代表とする精神疾患はユース

を好発期とする。ヒトは、霊長類からの進化の過程で、前頭前野を格段に発達させ、自我、その言語による自己制御、将来の予測に基づく内発的行動、主観的価値の形成、などのヒト独自の精神機能を持つに至った。この前頭前野とそれが担う高度な精神機能は、個体発達上も、ユース期に社会・他者とのコミュニケーションや言語による精神機能の自己制御によって成熟を遂げる^[11]。このように、精神機能の自己制御による脳機能の可塑的変化という、脳機能と精神機能の双方向的パラダイムで統合失調症をとらえるなら、その支援法開発の将来として、脳機能への直接的働きかけ(例：薬物、栄養物質などの薬理学的アプローチ)、言語(例：認知行動療法)や社会・他者との交通(例：社会生活技能訓練)による精神機能の自己制御への働きかけ(心理社会的アプローチ)の双方が統合されるというパースペクティブが見えてくる。

われわれは、ユース期のこころの発達とその障害の予防、修復を、精神医学、脳科学、人文社会諸科学との学際的連携によって支える「ユースメンタルヘルス」の確立を目指したい。生物学と人文社会科学を融合し、地域で生活する市民ひとりひとりがこころの健康について知り、破たんを予防し、お互いに支え、リカバリーや価値を追求する社会の実現に貢献する総合的人間科学の構築である。

文献

- [1] Beddington J, Cooper CL, Field J, Goswami U, Huppert FA, Jenkins R, Jones HS, Kirkwood TB, Sahakian BJ, Thomas SM: The mental wealth of nations. *Nature* 455: 1057-1060, 2008.
- [2] Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, Rahman A: No health without mental health. *Lancet* 370: 859-877, 2007.
- [3] A decade for psychiatric disorders. *Nature* 463: 9, 2010.
- [4] Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al: Progressive decrease of left Heschl gyrus & planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 60: 766-775, 2003.
- [5] McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, et al: Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 40: 616-622, 2006.
- [6] 疋田貴俊、神谷篤：精神疾患モデル動物の可能性：遺伝子から神経回路へ。 *実験医学* 28: 2205-2210, 2010.
- [7] Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE: Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 66: 700-712, 2010.
- [8] Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, Parker S, Bentall RP: Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 185: 291-297, 2004.
- [9] Cyranoski D: Thought experiment. *Nature* 469: 148-149, 2011.
- [10] 笠井清登、加藤忠史、樋口輝彦：日本における精神疾患研究の現状と展望。 *医学のあゆみ* 231: 943-947, 2009.
- [11] 滝沢龍、笠井清登、福田正人：自分自身を変えるこころと脳一人間の精神機能と自己制御性一。 *こころの科学* 150: 100-106, 2010.