

# Newsletter No.12



国立精神・神経医療  
研究センター精神保  
健研究所名誉所長・  
東京都立東部療育セ  
ンター  
加我牧子 先生

## 「図書館の自由に関する宣言」からの夢想

五月に入り、新小平駅前の藤棚は今年も豊かな紫の房を風になびかせています。思いがけない寒暖の変化に驚きつつも、花々は命の強さを誇っているように感じられる今日この頃です。

通勤時間を利用して、「阪急電車」、「三匹のおっさん」、「旅猫リポート」を読み進めたあと、「県庁おもてなし課」の巻末付録？座談会の写真で、著者である有川浩さんが「ひろし」ではなく「ひろ」と読むこと、つまり女性であることを知りました。作品全体を通じて、女性ならではの感情の細やかさが表される筆致のわけが今頃になって納得されました。

有川浩さんが書かれた「図書館戦争」シリーズは、上記の小説群とはまた一味違うラブコメディ込みのストーリーです。第一作の「戦争」は実写映画化されこの連休に公開されたので、ご存じの方もいらっしゃることでしょう。「内乱」「危機」「革命」と続く全四巻は読書好きにはこたえられない物語で、展開に熱中してしまい一度ならず電車を乗り過ぎてしまいました。この本のベースには1954年に日本図書館協会が採択し、図書館業務の憲法になっているという「図書館の自由に関する宣言」(一. 図書館は資料収集の自由を有する、二. 図書館は資料提供の自由を有する、三. 図書館は利用者の秘密を守る、四. 図書館はすべての不当な検閲に反対する。)があり、ユーモアのオブラートに包まれているものの、検閲の恐怖が上手に書き込まれています。この四原則の後に、「図書館の自由が侵される時、我々は団結して、あくまで自由を守る」までがこの宣言として巻頭に掲げられており、文中には「本を焼く者はいずれ、人をも焼く」という恐ろしい文章もさりげなく載っています。

私たちを取り巻く図書館や書籍をめぐる環境を考えてみますと、主要な英文誌はすでに電子ジャーナル化され、「個人使用に限って」とは言いながら、書籍を裁断したうえで電子化するという「自炊」をする人も増えていると聞き及びます。学術機関であっても、増え続ける蔵書に音をあげた図書館が古い書籍を『処分』することが当然のように語られる時代に不安をいだく者としては、「図書館戦争」のお話は楽しい中にも考えさせられることが多いものでした。書は歴史の一部でもあり、新しい歴史を作るための出発点となる基礎でもあり、異なる価値観を提示する人類の知の結晶であることは古代の書が現代に語りかけるメッセージからも感じ取れます。

翻って、国立精神・神経医療研究センターは、「精神疾患、神経疾患、筋疾患及び知的障害その他の発達の障害(以下「精神・神経疾患等」という)に係る医療並びに精神保健に関し、調査、研究及び技術の開発並びにこれらの業務に密接に関連する医療の提供、技術者の研修等を行うことにより、国の医療政策として、精神・神経疾患等に関する高度かつ専門的な医療及び精神保健の向上を図り、もって公衆衛生の向上及び増進に寄与することを目的とする。」と「高度専門医療に関する研究等を行う独立行政法人に関する法律」(平成二十年十二月十九日法律第九十三号)に明記されています。

センターは患者さんとご家族そして国民の幸福のための医療と研究、研究開発を行うべき機関ということであれば「図書館の自由に関する宣言」ならぬ「国立精神・神経医療研究センターの自由に関する宣言」の内容はどういうことになるのでしょうか。あくまで患者さんやご家族、国民のために「一. 最高の診療を行う自由を有する、二. 最高の研究を行う自由を有する、三. 患者さんや協力者の秘密と暮らしを守る、そして四. まったような研究と診療に対する不当な検閲に反対する。」ということになるのかもしれませんが。国立精神・神経医療研究センターの自由が侵されて「我々は団結して、あくまで自由を守る」というような事態が起こらないように、切に願うところです。と、長かった今年のゴールデンウィークのまっただ中、さまざまなことを夢想してしまうくらい、有川浩さんの小説に魅了されました。

### 第12号目次

一頁 巻頭言 「図書館の自由に関する宣言」からの夢想

東京都立東部療育センター 加我牧子 先生

二頁 エキスパートに聞く「福山型先天性筋ジストロフィーの子育て」

東京女子医科大学 小児総合医療センター長 大澤 真木子 先生

八頁 財団からのお知らせ 平成二十二年調査研究助成金採択者研究報告ほか

## エキスパートに聞く その11



### 「福山型先天性筋ジストロフィーの子育て」

大澤 真木子先生（東京女子医科大学 小児総合医療センター長）

聞き手 埜中征哉（公益財団法人 精神・神経科学振興財団 理事）

筋ジストロフィーを代表とする神経・筋疾患は病気によって、知的発達、性格などが異なります。たとえば筋ジストロフィーで一番多いデュシェンヌ型では、注意欠陥多動障害 (ADHD)、学習障害などのような発達障害のお子さんが多いといわれています。一方、脊髄性筋萎縮症（ウェルドニツヒ・ホフマン病など）では知的面は健常人よりも優れているともいわれています。福山型先天性筋ジストロフィーは発達の遅れ・筋力低下と、知的発達の遅れなど筋と中枢神経系異常と、2つのハンディキャップがある病気です。お子さんは知的な面では遅れていますが、情緒面で優れているともいわれています。2つの大きなハンディを抱えたお子さんをどのようにして育てたら、お子さんはいきいきと楽しく生活してくださるのでしょうか。大澤先生は世界で一番多くの福山型のお子さんを診察しておられる先生です。その先生のひとこと、ひとことがお子さんを育てる上で、とても役にたつでしょう。先生の深い愛に溢れたことばが、胸をうちます。

福山型については、その原因遺伝子のこと（財団ニュースレター7号）、治療の可能性について（財団ニュースレター10号）で取り上げています。それらも参考にして、この対談をお読みいただけたら幸いです。

\* ニュースレターは、財団 HP (<http://www.jfnm.or.jp>) に掲載されています。

**埜中:**今日は、お忙しいところ、財団のニュースレターの「エキスパートに聞く」の取材に時間を割いていただきありがとうございます。福山型については、財団のニュースレターで戸田先生に、遺伝子異常のこと、将来の治療の展望についてお聞きしました。今日は福山型のお子さんの症状、特徴、子育てをどうしたらよいかなどお話を聞きしたいと思えます。よろしくお願ひします。

**大澤:**こちらこそよろしくお願ひします。

### 福山型と診断されたらどうする？子育ては？

**埜中:**福山型と診断されたら、ご両親はびっくりなさるでしょうね。よくお聞きするのですが、子どもさんが病気だとはなかなか許容できない。信じられない気持ちが続くといわれます。そして、子どもさんをどうして育てたらよいか、途方にくれるともいわれます。そのようなご両親に先生はどのようなアドバイスを与えておられるのかをお聞かせいただけませんか？

**大澤:**いつの時点で診断されるかによっても異なりますが、多くは乳児期に診断されます。乳児期に診断をされた場合に、「病名に振り回されないでください」と申し上げます。福山型のお子さんは乳児期以降いろいろな発達をします。脳など中枢神経系も発達しますので、運動面でも6歳ぐらいまではお子さんは伸びるのです。運動機能に関しても確実に伸びます。知的能力に関しては7歳を過ぎても一生伸びます。

**埜中:**福山型のお子さんでもスピードは遅いかもかもしれませんが、年齢とともに知的面も運動面も確実に伸びていかれるのですね。

**大澤:**はい。ですから、とにかく病名に振り回されず、目の前のお子さんが求めていることに、たくさん反応して、たくさん遊んで、話し掛けをしてあげて、一緒にいることを楽しんでください、というふうに申し上げます。

**埜中:**それは、とても勇気付けられる、いい言葉ですね(笑)。

**大澤:**福山型のお子さんは情緒豊かで、前向きで、人が大好きです。以前には、自閉症傾向があるので

はないかと言われた時代もあったのですが、そういうことはなくて、非常に相手の心の動きに敏感です。ですから、その性格をすごく大事にすべきだと思います。

**埜中:**たしかに、福山型のお子さんって、みんな人なつこくて、とてもかわいいですね。

**大澤:**そうです。先生は以前、福山型のお子さんは目が輝いている、と書いてらっしゃいましたね。みなさんそうなのです。感受性豊かで人なつこいのです。あと、もう一つは、ご両親が、やはりすばらしいのです。

**埜中:**両親がすばらしい。そういわれてみると、ご両親はしっかりとしておられる方が多いですね。

**大澤:**ご両親ともにすばらしいのは、常に前向き、ポジティブ思考なのです。お子さんの遊びも、いろいろ工夫していただきます。プールに連れて行って泳ぐとか、あるいはシーソーや、それから、手がうまく使えないけどお絵かきが大好きなお子さんには、自由にお絵かきができるように腕を吊るして水平方向では自由に動かせるように工夫していただきます。最近お聞きしたのですが、車いすのままバイスキーというものに乗って、雪の上を滑ったお子さんがおられたとのこと。すごいですか？

**埜中:**すばらしいですね。お子さんたちは本当に前向きなのですね。

**大澤:**そうなんです。ですから、ご本人は言葉をたくさんしゃべれなくても、お母様と私が会話していることを、皆さんちゃんとわかっています。ちゃんとわかっている、感受性豊かなので、気を付けないと我慢させ過ぎちゃうことがあります(笑)。

### 熱が下がっても元気が回復しないときは横紋筋融解症を疑ってすぐに病院へ

**埜中:** まず、福山型のお子さんがどこまで成長していくかお聞かせください。

**大澤:**寝たきりの方が10%位、歩ける方が15%位、残りの方はお座りをしたり、いざり這い移動(座位の姿勢のまま、下肢を上手に動かして前に進みます)が出来るようになります。

**埜中:** そうすると、ほとんどの子ども達はお座りが



できるようになるということですね。

**大澤:** そうです。

**埜中:** 昔は、人工呼吸器がなく、医療技術があまり高くなかったので、平均寿命が短いと言われていました。先生が最初に研究を始められた頃の平均寿命は何歳ぐらいで、今は何歳ぐらいになっているのでしょうか。

**大澤:** 私が患者さんを拝見し始めた頃の平均寿命は、だいたい10代の半ばぐらいでした。しかし元気にしていた2歳から5歳ぐらいのお子さんのお母様が突然私のところに来られて、「実は子供が亡くなりました」と伺ったことが何回かあります。亡くなったお子さんのことを考えてみたら、春先と夏かぜに多かったのです。コクサキウイルスのようなウイルス感染で熱が出て、その後に筋力低下が起こるので、熱が下がったあたりから、急激に筋力低下がすることがあります。それまでお座りできていた方が、首がグラグラになってしまったり、時には呼吸状態も悪くなったりするのです。私達は、ウイルス感染に伴う横紋筋融解症という、筋肉が急激に壊れる現象が起こっていると解釈をして、それ以降、そういうことが起こるかもしれないということをご両親にお話ししています。「気を付けてください。熱が出たときは、とにかく何でもいいから病院に行きなさい。」ということをお願いしています。それをできるようになってから、幼児期に亡くなる方がいらっしやらなくなりました。

**埜中:** ウイルス感染があって、横紋筋融解症が起こりうるというのは非常に大切なことだと思います。というのは、私も1回経験があります。インフルエンザで、赤褐色のミオグロビン尿が出て、筋力低下が来ました。回復にかなり時間がかかりました。

**大澤:** 福山型の方には特に多いのではないかと思います。デュシェンヌの方でも、筋力低下が来ることがあるのですけれども、福山型の方が頻度が高く、3、4割の方が経験してらっしゃると思います。

**埜中:** では、横紋筋融解症を予測するのは何がキーポイントですか？

**大澤:** 一番注意することは、元気のなさですね。福山型のお子さんが、あまり遊ばなくなって、何となく機嫌が悪くなって、というのが危険信号です。また、客観的には尿の色ですね。そこまで行くのは稀です

が、おしめなどが赤褐色になります。そうこうしているうちに、お座りよりは寝ている方が楽みたいな状態になります。そうなったら直ちに病院に行って血液検査（クレアチンキナーゼ:CKとかCPKと言いますとミオグロビンの検査）をうけることです。呼吸障害が夜間に強く起こって、突然死に結びつくことがあり得ると思うのです。

**医療の進歩で平均寿命は急速に改善。40歳代も夢でない。**

**埜中:** 先ほどの平均寿命の話に戻させてください。人工呼吸器もない昔のお子さんの平均寿命は10歳代半ばとお聞きしました。現在、近い将来はどうですか？

**大澤:** 現在では、割合としては少ないですが、心筋障害で亡くなる場合はやはり10代の半ばぐらいが多いです。心不全のないお子さんでは、呼吸のことや栄養のことに気を付けると、30代まで生存してらっしゃいます。平均寿命はどんどん延びています。

**埜中:** 先生の経験では、最高年齢は何歳ぐらいですか。

**大澤:** 36歳です。その方は36歳で亡くなりました。

**埜中:** そうすると、ひょっとしたら近い将来40歳以上というところまで期待できるということですね。

**大澤:** そうですね。

**埜中:** まだ、遺伝子治療とか根本治療は行われていませんが、医療の進歩はすばらしいですね。15%の方が歩行ができる方ということですが、どのぐらいの期間、歩行ができるものですか。



福山型先天性筋ジストロフィーのお子さん

まつ毛が長くて多いので、目がキラキラと輝いてみえる。ほっぺがふっくらとしているのも特徴的。

**大澤:**そうですね、歩行開始が約3, 4歳、そして歩行が難しくなるのが7歳半から8歳ぐらいでしょうか。

### 福山型のお子さんは元気と勇気をあたえてくださる教育者

**埜中:**福山型のお子さんは運動面の遅れもありますが、ことばの遅れもあります。それにはどのように対応したらよいのでしょうか。わたしの経験では2, 3歳ころまでは単語だけだったお子さんが、4歳ころから急におしゃべりを始めました。普通はどの程度までおしゃべりができるのですか？

**大澤:**個人差がかなりあって、2語文、3語文の方もおられますが、ほぼ普通の会話が出来る人もいます。歩行可能例のように運動面の発達が良い人は、知的面の発達もよいようです。

私が診ていたお子さんで、17歳のときに亡くなったお嬢さんが書かれた、すばらしい詩があります。

「葉っぱの影が落ちた。緑色の新しい芽がきれいな葉っぱになる。もし出たらすてきな。また見たいです。」ご本人は寝たきりで、車椅子で、窓から教室の外の木を見ていたのです。落ちた葉に対しての愛のこもったメッセージです。すばらしいと思いませんか？

**埜中:**テレフォンカードにこの詩がかいてありますね。お子さんの名前は「やっちゃん」。

先生のお話を聞いていると、福山型のお子さんがますますかわいくなります(笑)。

**大澤:**その通りです。私、大好きですよ。先日、大学で最終講義を致しましたが、その中で、「福山型先天性筋ジストロフィーの患者さんにご家族の出会いから与えられたもの」というテーマでも話させていただきました。私自身、福山型の患者さんにご家族に育てられたという気がしています。

言葉に関してちょっと追加させてください。お子さんって大抵、ママとかパパとかという言葉から話し始めますね。その言葉って、全部、唇を使っている音なんです。パパ、ママ、ウマ、なのです。福山型のお子さんは、唇の上下を合わせる事が困難なので、「ママ」って言う代わりに、舌の先を上あごに

つけて「ママ」というので、「ナナ」って聞こえるのです。本人はママと言っているのに周囲の人は聞き取れないのです。それは、お母さん達もわからないことがあるのです。だから、お母様達にもお子さんが一生懸命おしゃべりをしている言葉をキャッチするようにしっかりと聴いてくださいと申し上げています。

**埜中:**私も福山型のお子さんの言葉は聞き取りにくいと思っていたのですが、そんなところに原因があったのですね。

**大澤:**言葉を覚えるときって、繰り返し、繰り返し、同じ言葉を聴くことによってインプットされるのです。車って言うのに、「クルマ」って言ったり、「ブーブー」って言ったり、「自家用車」って言ったりすると、お子さんは混乱しますよね。だから、「ブーブーが来たね。」とか、「格好いいブーブーだね。」とか、「青いブーブーだね。」とか、そういうかたちで「ブーブー」っていう言葉を何度も繰り返し言ってください。それは、私が外国語を覚えるときと一緒に(笑)。

**埜中:**いえ、大澤先生の英語は完璧で、とんでもないです(笑)。

### よい栄養管理をすれば、元気で過ごせる

**埜中:**福山型のお子さんって、食べ物が飲み込みにくい方がおられます。それに対する対策というのは、どのようにされていますか。

**大澤:**福山型のお子さんは、最初から多少飲み込みは悪いのです。生野菜とか、乾いたノリなどは上顎に引っかかってしまって飲み込めないことがあるのです。生野菜だと、ドレッシングでからめて、スツと飲み込めるようなかたちで食べさせていただいています。

また、顔面筋罹患のために口を開いていて、そのままでは呑み込みが上手くいかないのです。私達が歯科で口を開けているときに唾液にむせそうになるのと同じです。

**埜中:**なるほど。たべものの工夫が大切なのですね。

**大澤:**飲み込みが悪くなると、小口食、きざみ食、ペースト食と工夫していくのですが、やはり個人差があるのです。10歳ぐらいになったら、飲み込みの状態



私は、福山型のお子さんが大好きです。私自身、福山型の患者さんにご家族に育てられたって感じがしています。

大澤 真木子先生

を調べる検査をします。飲み込みが悪く、誤嚥性肺炎を起こすようになったら、必ず飲み込検査をして、チューブ栄養ということをお話しています。最初は鼻腔栄養から始めていただいて、それから胃ろうというかたちになりますけれども、やはり飲み込みの状態、それから、胃・食道逆流現象の状態、そういったものを検査して決定しています。ただ、お母様達はチューブからだけだとかわいそうだ。少しでも、おいしいものを食べさせたいと強く思われて、鼻腔栄養とかにしても、守っていただけないことがあるのです(笑)。

**埜中:** 胃ろうというと、親御さんは手術に抵抗を示されませんか？

**大澤:** そうですね。胃に穴を開けて、そこにチューブをいれてチューブから栄養をいれるのですが、実際には栄養が行き届いて、お子さんはとても元気になれることが多いのです。胃ろうを作ってよかったという親御さんが多いです。鼻からビニールのチューブがいつも入っているのよりは見かけもいいし、苦しそうでないといわれます。

### 低血糖にならないように、こまめに食事を

**大澤:** 食べ物に関係のあることを追加させてください。5歳から10歳ぐらいの間のお子さんに周期性嘔吐症みたいな状態になったり、低血糖になったりすることが多いのです。

**埜中:** 低血糖だとなるべく急いで治療する必要がありますね。

**大澤:** 筋肉のボリュームが減ると、筋肉での糖〈グリコーゲン〉代謝が落ちてしまう。では肝臓にある

グリコーゲンを利用すればよいのですが、福山型のお子さんは肝臓のグリコーゲンの分解が少し悪いのです。福山型のお子さんって、すごく気を使うので、何か行事があって外に出るとします。帰ってくると、もう疲れちゃって、そのままご飯を食べずに寝てしまった、ということがあります。そうすると、翌日の朝低血糖になってしまって、起きないとか、しかも意識が落ちてしまうということになります。私がお母様達にお願いしていることは、何か楽しいことがあって外に出掛けて、それで帰ってきて、ご飯食べないで寝ちゃいました、ということがないように。とにかくお行儀とか、ご飯のしつけとか、そういうことは考えなくていいから、ジャムを1さじでも、ジュースを1口でも、クッキー1つでもいいから、とにかく食べさせてください、とお願いしています。もし、どうしても寝てしまった場合には、夜中に目が覚めた瞬間に、ジャムを1さじとか、ジュースを1口とか、あげてください、と申し上げています。

**埜中:** 私も、その低血糖を3回、4回ぐらい繰り返したお子さんを経験しています。先生が低血糖のことを学会で何例か報告されたことを思い出して、ちゃんにご飯を食べさせるようにとお話しています。

**大澤:** あと、コーンスターチですね。コーンスターチを少し混ぜてご飯を食べさせると、糖が徐々に吸収されるので低血糖になりません。

**埜中:** そのこと、存知あげませんでした。

**大澤:** 低血糖をおこしやすいお子さんには、コーンスターチを処方することもあります。

### 福山型の心臓、呼吸管理について

**埜中:** 以前は福山型のお子さんは心臓が悪くなることは少ないと言われていました。でも、決してまれではないのですね。

**大澤:** 決してまれではありません。早めに心臓の働きを調べるのに心エコー検査というのがあります。この検査で見ると、心臓の収縮力が10歳を過ぎると少し落ちてくる可能性があります。どちらかと言うと、動きが活発なお子さん、歩いているお子さんの方が心臓の障害は出やすいです。ですから、少なくとも10歳を過ぎたら、年に最低1回は心エコー



を撮って、心機能が落ちていないかどうかチェックすべきです。

**埜中:**心機能が落ちていたら、さらに悪くならないように早めに治療を開始すべきなのですね。

**大澤:**そうですね。とりあえずはアンギオテンシン転換酵素（ACE）阻害剤（商品名レニベース）と利尿剤を使用します。また必要に応じてはβブロッカーという薬を追加します。

**埜中:**そのような薬で、心臓の機能低下は抑えられるのですか。

**大澤:**そうです。かなり抑えられると思います。

**埜中:**そういう薬を飲んでいれば、急に心不全になることはないのですね。

**大澤:**私の経験では1例の方が急に心不全になられただけです。この方は10歳ころまで歩行ができて、その後もじっとしていることが少ない、動きの活発なお子さんでした。福山型のお子さんの多くは、じっとしてらっしゃることが多く心臓に負担がかからないから、急に心臓が悪くなることはまずないのです。

**埜中:**福山型のお子さんは呼吸機能も低下しますが、呼吸管理について教えてください。

**大澤:**普通は肺活量を測定して呼吸機能をみるのですが、福山型のお子さんはなかなか協力してくださらないので、評価が難しいのです。夜間の呼吸機能から落ちてきますので、昼間の呼吸は大丈夫でも、胸郭の動きがちょっと悪いなどと思ったら、夜間の酸素の状態と炭酸ガスの状態をチェックします。炭酸ガス濃度が少し上がってきたら人工呼吸器を使うようにしています。それ以前に、多少予防的に使っている場合もあります。人工呼吸器は鼻マスク式人工呼吸器を使っています。

**埜中:**福山型のお子さんは鼻マスク式の人工呼吸器をいやがるので、昔は気管切開をしていたと聞いて

いましたが、現在では気管切開をすることはまずないのですね。

**大澤:**ないと思います。

**埜中:**それはデュシェンヌ型と同じですね。

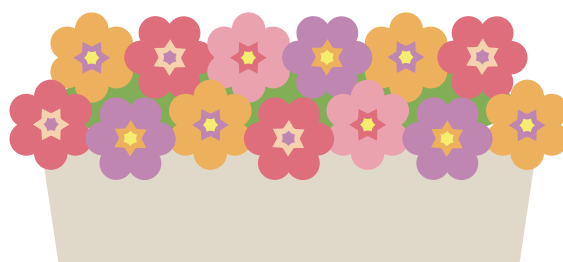
**大澤:**いえ、完全に同じようにというわけにはいかないのです。でも、先ほど申し上げたように、福山のお子さんって人なつっこいし、理解はあります。まず親御さんが安心して人工呼吸器を付けさせてくださると、お子さんもその親御さんに同調して、うまく乗ってくださるのです。親御さんが半信半疑でそれを付けると、やはりお子さんの方もだめなのです。とりあえず無理しないで、最初は30分とか1時間とか、そういう感じで練習し始めます。すると人工呼吸器をつけると気持ちがいいというのがわかるようになります。たまたま気管支炎になったり肺炎になったりして、呼吸の状態が悪くなることがあります。その回復期に使うと、わりと、スッと乗ってくれますね（笑）。人工呼吸器をつけると気持ちがいいということが、よくわかるのでしょね。

**埜中:**わかりました。呼吸器をつけると楽になるという経験をさせてあげることが大切なのですね。

**大澤:**はい。呼吸器に身を委ねて、楽ちんになると実感してもらえるといいのですけど（笑）。

**埜中:**本日は、福山型のお子さんの子育てについて、貴重なお話をありがとうございました。いろいろと分からないことを勉強して、心が楽ちんになりました（笑）。

収録 2013年3月4日



## ◎財団からのお知らせ◎



### 平成22年度 調査研究助成金採択者研究報告

#### 神経筋疾患治療法の開発を目指した神経筋接合部周辺 シュワン細胞の分子細胞生物学的解析

主任研究者：若月修二

研究協力者：荒木敏之

#### 研究のまとめ

- ・神経筋接合部周辺シュワン細胞を単離精製する方法を確立した。
- ・神経筋接合部周辺シュワン細胞に特異的に発現する 34 候補遺伝子を同定した。

**はじめに：**末梢神経系におけるグリア細胞はシュワン細胞と呼ばれ、軸索に存在する細胞群と神経筋接合部 (Neuromuscular junction, NMJ) 近傍の細胞群 (perisynaptic Schwann cells, PSC) に大別できる。筋萎縮側索硬化症や球脊髄性筋萎縮症などの神経筋疾患においては、発症メカニズムのひとつに PSC の選択的傷害に続く NMJ の破壊があり、このことは PSC の傷害阻止が NMJ の構造的、機能的維持に繋がる可能性を示唆するが、これまで PSC を対象とした研究はほとんどなされていない。本調査研究では、PSC を対象にその細胞生物学的性質を明らかにするとともに、NMJ における PSC の機能の破綻と神経筋疾患の病態の形成との関連の詳細を明らかにすることを目指して行われた。

**方法：**PSC はひとつの NMJ に数個程度しか存在せず、これまで発現遺伝子プロファイルを得るに足る細胞数を確保することが困難であったが、本調査研究では効率的に PSC を分離する手段として、PSC に GFP を発現させた遺伝子改変マウスを用い、その筋組織から単細胞群からセルソーターにより GFP 陽性細胞を得た。この細胞群を PSC 画分とし、マイクロアレイ解析により、その遺伝子発現プロファイルを髄鞘化シュワン細胞などと比較し、PSC に特異的に発現する候補遺伝子群を同定した。

**結果：**マイクロアレイ並びに定量的 PCR による解析から、PSC に強く発現する候補遺伝子として転写因子や細胞接着分子を含む 34 遺伝子を同定した。

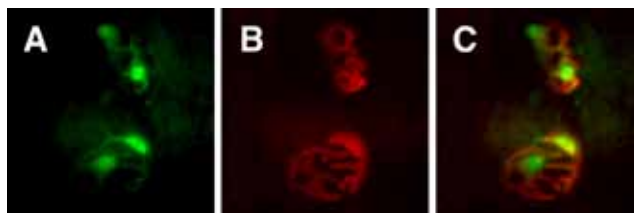


図. GFP により可視化された PSC.

PSC に GFP を発現するトランスジェニックマウスの NMJ. GFP 陽性の PSC (A, 緑) はブンガロトキシンで染色された NMJ (B, 赤) 上に数個程度認められる. C は A と B の重ね合わせ図.

**考察：**本調査研究では NMJ の構造、および機能維持における PSC の役割を明らかにするため、PSC に特異的に発現する遺伝子群を調査した。候補遺伝子は転写因子や細胞接着分子であり、PSC の細胞生物学的性質を知る有力な手がかりとなると考えられる。一方、筋萎縮側索硬化症や球脊髄性筋萎縮症などの神経筋疾患では病態初期の段階において NMJ の崩壊が認められている。今後は、今回同定された候補遺伝子の発現が病態発症と進行においてどのように変動するのかを詳細に調べ、特に発症の最初期反応との関連について明らかにしたい。



## グルタミン酸神経調節薬による情動調節機序に関わる 脳内ネットワークの解明

主任研究者：斎藤顕宜

研究協力者：山田光彦、稲垣正俊、山田美佐、高橋弘、岩井孝志

### 研究のまとめ

- ・本検討では、グルタミン酸神経調節薬の1つであるリルゾールを用い、リルゾールの情動調節機序を動物モデルにより評価した。
- ・嗅球摘出ラットうつ病モデルを用いた検討から、リルゾールにイミプラミンと同様の抗うつ様作用があること、イミプラミンとは異なり単回で抗うつ様効果を有する可能性を明らかにした。
- ・マイクロダイヤリシス法を用いた検討から、リルゾール処置により、嗅球摘出ラットの内側前頭前野におけるシナプス間隙グルタミン酸濃度が減少することが示され、リルゾールの抗うつ様作用に、グルタミン酸神経伝達の調節が関与している可能性を明らかにした。

**はじめに：**日本で唯一認められている筋萎縮性側索硬化症の治療薬でありグルタミン酸神経調節作用を持つリルゾールは、近年、治療抵抗性うつ病に対して有効であることが報告されている<sup>1)</sup>。従って、中枢のグルタミン酸神経系を調節する薬物は、既存のモノアミン系抗うつ薬にはない優れた抗うつ作用を示すことが期待されている。一方で、リルゾールはこれまで、多数の薬理作用が報告されているものの、その作用機序については未だ十分に明らかにされていない。そこで本検討では、グルタミン酸調節薬のモデル薬物としてリルゾールを用い、リルゾールの情動調節機序について動物モデルで詳細に検討することを目的とした。

**方法：**モデル動物には、嗅球摘出ラットうつ病モデルを用いた。抗うつ様作用の評価は、嗅球摘出ラットが示す情動過多反応性を情動過多評価基準に従って行った。細胞外グルタミン酸濃度の定量は、マイクロダイヤリシス法により実施した。回収したサンプルは、高速液体クロマトグラフィーを用いて定量した。

**結果：**嗅球摘出ラットで認められた情動過多反応は、三環系抗うつ薬であるイミプラミン（10mg/kg）投与1日後では認められず、7日間投与で有意な低下が認められた。一方、リルゾール（1, 3, 10mg/kg）は、投与の1日後、7日後ともに濃度依存的に有意な情動過多反応性の低下が認められた。なおリルゾール（10mg/kg）は、投与の1日後、7日後ともに偽手術ラットの情動反応性に、何ら影響を与えなかった。リルゾール（10mg/kg）処置により、ラット前頭前野におけるグルタミン酸放出量は投与60分後から有意に減少し、その効果は120分まで持続した。なお、偽手術ラットのグルタミン酸放出量にはリルゾール（10mg/kg）処置による影響は認められなかった。

**考察：**本研究で使用した嗅球摘出ラットうつ病モデルは、易刺激性や不安感受性の増大といった異常な情動を示

し、この情動は抗うつ薬の慢性投与により改善することから予測妥当性に優れたうつ病モデルとされている<sup>2)</sup>。本検討では、嗅球摘出ラットで見られるうつ病の情動過多反応性が、イミプラミンと異なりリルゾールでは単回投与から有意に改善をさせることが示された。従って、リルゾールにイミプラミンと同様の抗うつ様作用があること、また、イミプラミンとは異なり単回で抗うつ様効果を有する可能性が示唆された。さらに、リルゾール処置により、嗅球摘出ラットの内側前頭前野におけるシナプス間隙グルタミン酸濃度の減少が認められた。従って、リルゾールの抗うつ様作用に、グルタミン酸神経伝達の調節が関与していることが示唆された。

リルゾールの抗うつ作用・抗不安作用の特徴およびその機序については、未だ十分に明らかにされておらず、今後さらなる検討が必要である。本検討により、それらを明らかにするための実験動物を用いた *in vivo* 評価系を得ることができた。

### 引用文献

1) Sanacora et al., Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved the reapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 7:426-37,2008.

2) Saitoh et al., Effects of milnacipran and fluvoxamine on hyperemotional behaviors and the loss of tryptophan hydroxylase-positive cells in olfactory bulbectomized rats. *Psychopharmacology (Berl).* 191:857-65,2007

### 【研究成果】

#### 発表論文

1) Takahashi K, Murasawa H, Yamaguchi K et al. Riluzole rapidly attenuates hyperemotional responses in olfactory bulbectomized rats, an animal model of depression. *Behavioral Brain Res.* 2011 216 46-52.

#### 学会発表

1) 斎藤顕宜、高橋弘、杉山梓ら：グルタミン酸遊離調節作用を有するリルゾールはラットにおいて抗うつ様作用および抗不安様作用を示す。第29回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、京都、2011年6月

## 統合失調症の発症に関与する稀な遺伝子変異の探索 ～ Kalirin 遺伝子を標的として～

主任研究者：アレクシッチ・ブランコ

研究協力者：久島周、伊藤圭人

### 研究のまとめ

1. 日本人統合失調症の全ゲノム関連解析で見出した Kalirin 遺伝子のシーケンス解析から多数の稀なミスセンス変異を同定し、統合失調症の比較的強い発症リスクになることを明らかにした。
2. 発症リスクとなるミスセンス変異は進化的に保存性の高いアミノ酸残基に認められた。
3. in silico 解析で同定されたミスセンス変異がタンパク質機能に影響を与えることを示した。

**はじめに：**我々は日本人統合失調症の GWAS を実施し、シナプス形成に関わる Kalirin 遺伝子 (KALRN) で遺伝学的な関連を見出した。KALRN は Rho guanine nucleotide exchange factor として軸索伸長や樹状突起形成に関与し、患者死後脳での発現低下が報告されている。

一方、頻度 1% 以下のミスセンス変異の多くは有害で、その集積が複雑疾患の遺伝的基盤を形成することが報告されている。本研究では KALRN に着目し、頻度 1% 以下の稀なミスセンス変異と統合失調症の関連を遺伝統計学的に検討した。

**方法・結果：**本研究は以下の 3 つの phase に分かれる。変異の同定を目的とした discovery phase では、統合失調症患者 320 名を対象に DNA microarray を用いて KALRN の全エクソン・シーケンシングを行った。頻度 1% 以下のミスセンス変異を KALRN で 11 個同定した。大部分は新規変異でサンガー法による確認も行った。prioritization phase では、第 2 サンプルセット (ケース 729 名とコントロール 562 名) における頻度情報に基づき変異の優先づけを行った。最後の test phase では、第 3 サンプルセット (ケース 1511 名とコントロール 1517 名) を用いて選択された変異と疾患の関連を遺伝統計学的に検討した。その結果、KALRN の P2255T が有意な関連を示し (OR=2.09, corrected P=0.048)。複数の変異を合わせて解析する combined association analysis でも KALRN の複数のミスセンス変異が有意な関連を示した (OR=2.07, corrected P=0.006)。さらに KALRN で同定したミスセンス変異の in silico 解析を実施し、①進化的保存性が高いアミノ酸残基が変異していること、②変異がタンパク質に機能的影響を与えること、③上述の P2255T が KALRN タンパク質のリン酸化状態に影響を

与えること、が示唆された。

**考察：**本研究はシナプス関連遺伝子 KALRN の稀な (<1%) ミスセンス変異が統合失調症の発症に比較的強い影響 (OR>2) を及ぼすことを示し、in silico 解析の結果もその機能的意義を支持した。

### 引用文献

- 1) Ikeda M, Aleksic B, Kinoshita Y, et al. Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry*. 2011 69(5):472-8.

### 【研究成果】

#### 発表論文

- 1) Kushima I, Nakamura Y, Aleksic B, et al. Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophr Bull*. 2012 May;38(3):552-60.

#### 学会発表

- 1) Kushima I, Resequencing analyses of four candidate genes (KALRN, VAV3, EPHB1, PCNT) of schizophrenia WCPG2010 Athens

## 精神障害に対する偏見を軽減するための効果的な教育プログラム開発 ～精神障害に対する偏見の実態調査と介入研究より～

主任研究者：白井 雅子

研究協力者：足利 学、中西 英一、奥野 修一、橋本 弘子

### 研究のまとめ

- ①精神障害に対する偏見を軽減するための有効な教育プログラム開発を目的に、医学教育を受ける大学生と一般の大学生を対象に、精神障害の認識についてアンケート調査を行った。
- ②講義や実習により、精神障害に対する理解を促すことが、肯定的イメージへと変化することが理解できた。また、講義による知識の習得のみでも、十分にスティグマは減少することが明らかとなった。
- ③一方でプライバシーに関わる精神障害者に対する否定的感情は、講義や実習を経ても、根強く残ることがわかった。

**はじめに：**精神疾患は生活習慣病と同じく、誰でもかかりうる病気である。精神障害の理解について、医学教育を受ける大学生と一般の大学生を対象に、精神障害に関してどのような認識があるのかをアンケートにより明らかにし、今後精神障害に対する偏見を軽減するための有効な教育プログラム開発の検討を行った。

**方法：**医療系大学生（作業療法学科、理学療法学科、看護学科）と、一般の大学生を対象に精神障害の認識に関するアンケートを実施した。内容は「精神障害へのアンチスティグマ研究会」で試作されたものを一部改変したもので、①精神障害に対する知識、②精神障害者との接触機会、③精神障害に対するイメージについてである。

**結果：**医療系大学生 554 名（作業療法学科 166 名、理学療法学科 265 名、看護学科 123 名）、一般大学生 134 名の回答を得た。その結果、精神障害に関する情報源として、一般大学生は「テレビ」や「新聞」が圧倒的に多く、医療系大学生は、「講義」や「実習」が多く、上位学年になるほど、実習等による接触体験が増加した。精神障害についての講義や実習を受けた医療系大学生は、同年代の一般大学生と比較して有意にスティグマが減少した。特に精神障害に対する知識やイメージの面でよりスティグマが減少し、正しい知識やイメージを獲得していることが理解された。また、医療系大学生の下位学年と上位学年の比較では、上位学年の方が、精神障害についての知識・認知度が高かった。長期の実習による接触体験の影響については、実習体験の有無によるスティグマの有意差はみられなかった。実習体験者は、精神障害者をより身近な人物として受け入れ、生活者として捉えていた。しかし、一方で、「家族に精神障害者がいたら、それを知られたくない」など、プライバシーに

関わる精神障害者に対する否定的感情は、講義や実習を経ても、根強く残ることがわかった。

**考察：**今回の結果から、体系的な授業や実習が精神障害に対する理解を促進し、スティグマの減少につながることが理解できた。また、実習のような接触体験がなく、講義による知識の習得のみでも、十分にスティグマは減少することが明らかとなった。さらに、実習を受けた者は、精神障害者をより身近な人物として受け入れ、生活者として捉えることができることがわかった。しかし、一方で、プライバシーに関わる精神障害者に対する否定的感情は、講義や実習を経ても、根強く残ることがわかった。今後は、どのような講義内容がスティグマの減少につながるのか、より詳細に分析し、精神障害についての普及啓発活動を有効に進めていくための具体的指針を検討していきたい。

### 【研究成果】

#### 学会発表

- 1) 白井雅子、足利学、中西英一ら：精神障害者に対するスティグマ研究 - 医療系大学生のアンケート調査より (その 1) -、第 25 回日本保健医療行動科学学会学術大会、群馬、2010.6.
- 2) 中西英一、白井雅子、足利学ら：精神障害者に対するスティグマ研究 - 医療系大学生のアンケート調査より (その 2) -、第 25 回日本保健医療行動科学学会学術大会、群馬、2010.6.
- 3) 足利学、白井雅子、中西英一ら：精神障害者に対するスティグマ研究 - 医療系大学生のアンケート調査より (その 3) -、第 25 回日本保健医療行動科学学会学術大会、群馬、2010.6.
- 4) 白井雅子、足利学、中西英一ら：就職を控えた医療系大学生の精神障害者に対するイメージの変化、第 26 回日本保健医療行動科学学会学術大会、大阪、2011.6.



## 平成 25 年度事業計画

## 公益目的事業

## 1. 調査研究等助成

研究者	テーマ
北海道医療センター 宮崎 雄生	多発性硬化症患者末梢血 T 細胞の機能制御における sirtuin-1 の役割
さいがた病院 江川 純	視線認知刺激中の脳磁図を中間表現型とした自閉症スペクトラム障害の分子遺伝研究
国立精神・神経医療研究センター病院 野田 隆政	VSRAD advance による変性性認知症と大うつ病の鑑別に関する多施設共同研究
天理医療大学 末安 民生	精神障がい者の医療と地域生活支援の連携を考える研修会 in 奈良
国立精神・神経医療研究センター病院 有馬 邦正	第 3 回 NCNP 精神医学サマーセミナー
国立精神・神経医療研究センター病院 竹島 正	第 50 回精神保健指導課程研修 (コミュニティメンタルヘルスリーダースhip ワークショップ)

2. 実践的精神科薬物治療研究事業—うつ病薬物療法の最適化の研究
3. てんかん志向精神科・神経科若手医師人材育成事業
4. 睡眠健康推進事業—睡眠に関する正しい知識の普及啓発活動
5. 精神障害者リカバリー全国フォーラム
6. こころの健康副読本作成事業
7. SLOF 尺度の標準化に関する研究事業
8. パーキンソンニズム・認知症医療支援事業
9. 国立精神・神経医療研究センター神経内科短期臨床研修セミナー
10. 国立精神・神経医療研究センター小児神経セミナー
11. 国立精神・神経医療研究センター筋病理セミナー
12. 新規抗うつ薬の長期投与と試験事業
13. 広報活動事業 - ニュースレター発行、ホームページ
14. 研修委託事業 - 司法精神医療等人材養成研修

## ☆市民公開講座情報

3月16日(土)に、今回で4回目の開催となる「すいみんの日」市民公開講座が開催されました。講演の初めには、今回機構長賞を受賞された秋田大学名誉教授の菱川泰夫先生の記念講演が行われました。



今回のテーマは「女性講師による女性のための睡眠学」。女性特有の不眠や男女の脳についてのお話、睡眠の改善のヒントなど睡眠について学んでいただきました。

## 次回予告



日時 9月8日(日) 13:00～

場所 ベルサール九段

テーマ 高齢者の睡眠障害

◎睡眠のスペシャリストによる高齢者をテーマにした講演(入場無料)

## 編集後記

財団 Newsletter 12号をお届けします。財団は「すいみんの日」を春と秋に設定し、東京だけでなく、全国で市民公開講座を行うなど、活発に活動しています。さらに、若手の研究者に研究費や研修会などの助成を行うなど精神・神経科学研究の発展を支えています。財団がもっと財政基盤を持つようになれば、大型の研究費も出せるようになるでしょう。賛助会員の先生方の会費はとても役に立っています。いつも心から感謝しています。これからもよろしくお願ひします。福山型先天性筋ジストロフィーシリーズ、少しは病気を理解する上で役立ったでしょうか。次回も充実した Newsletter をお届けしたいと思っています。

(理事 埜中征哉)