



平成21年度 調査研究助成金採択者研究報告

家族性 Fahr 病の臨床遺伝子研究

主任研究者：松下 裕貴

研究協力者：白浜 正直、穉吉 條太郎

研究成果のまとめ

- ①家族性特発性基底核石灰化症 (Fahr 病) は原因不明で大脳基底核、視床、大脳白質などに石灰化を呈する疾患でけいれん、舞踏運動、錐体外路症状、認知障害、行動異常、統合失調症様精神症状などを呈する。
- ②今回刑事事件を起こし Fahr 病が疑われた若年女性の症例を経験した。本症例の家族歴を調査する中で、祖母・母・本人と3世代にわたって Fahr 病に罹患していることが判明した。遺伝子解析を試みているが、現時点では特記すべき知見は得られていない。

はじめに: 家族性特発性基底核石灰化症 (Fahr 病) は、原因不明で大脳基底核、視床、大脳白質などに石灰化を呈する疾患でけいれん、舞踏運動、錐体外路症状、認知障害、行動異常、統合失調症様精神症状などを呈する。今回刑事事件を起こし Fahr 病が疑われた若年女性の症例を経験した。本症例の家族歴を調べることで家族負因を明らかにしようとした。

【症例】 20 歳代前半女性、主症状：幻視、被害妄想、抑うつ気分、易刺激性、家族歴：母及び母の姉 2 人精神遅滞、弟 精神遅滞、両眼視力障害、既往歴：左眼視力障害 (13 歳時左眼白内障手術)、現病歴：13 歳時頃より就寝時白い男性が座っているのが見えたりした。X-1 年頃より週に 4 回程度壁から変な音が聞こえたり風呂場に水子が見えたりした。X 年 5 月地元精神科病院にててんかんと診断された。7 月精神的に不安定となり恋人や夫との間にトラブルを起こした。検査所見：脳波、9~10 Hz の α 波の基礎律動に 3Hz 棘徐波複合波が混入、知能検査 (X-5 年)、IQ72 境界知能、頭部 CT (本人)、両側大脳基底核 (淡蒼球) 石灰化 (母親)、両側大脳基底核 (淡蒼球) 石灰化

考察: 本症例では母を含め 3 姉妹、本人と弟が精神遅滞であり、本人と弟が視力障害を持っており遺伝性疾患が疑われた。今回、頭部 CT にて本人と母親・祖母に大脳の両側淡蒼球の石灰化を認めた。大脳の両側淡蒼球の石灰化は Fahr 病の患者で多く報告されている。稀ではあるが幻覚妄想状態、不穏、興奮状態等を示す若年者においては Fahr 病も考慮する必要がある。

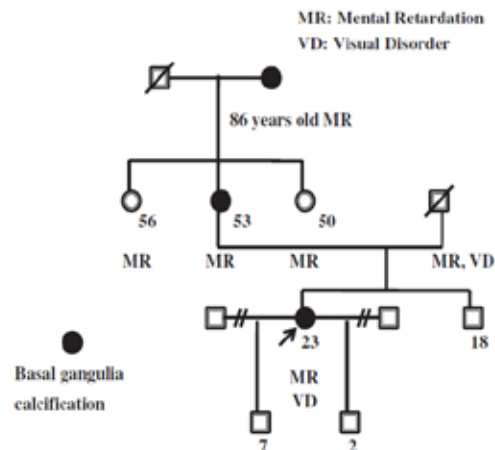


Fig. 1. Pedigree of familial Fahr disease. The arrow shows proband. She suffered from visual hallucination, delusion of persecution, irritability, lability of mood and mental retardation.

【引用文献】 Shirahama M, Akiyoshi J, Ishitobi Y, Tanaka Y, Tsuru J, Matsushita H et al., (2010)

A young woman with visual hallucinations, delusions of persecution and a history of performing arson with possible three-generation Fahr disease.

Acta Psychiatrica Scandinavica 121: 75-77.

身体障害に対する耳鼻咽喉科・精神神経科からの診断アプローチ

主任研究者：五島 史行

研究協力者：中井 貴美子、壁谷 真由美ほか

研究成果のまとめ

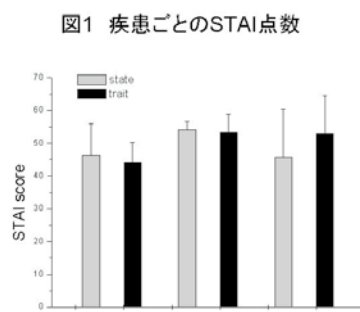
- ① 耳鼻咽喉科外来に於いて身体表現性障害を診断した。
- ② 臨床心理士と共にチームを組み心理的評価および心理治療を行った。
- ③ 心理治療として自律訓練法を導入し一部の症例で良好な成績を収めた。
- ④ 身体症状が主訴である身体表現性障害は身体科医が診断可能であるが、治療においては時間をかけた介入が必要となるため心理士とチームを組み心理的介入など多角的な治療戦略が必要である。

はじめに：身体表現性障害は身体症状を訴えるため精神神経科よりも身体科をはじめに受診することが多い。治療に難渋することが多い。本疾患に対しては精神神経科よりも身体科が対応した方が好ましいことが多い。本疾患の詳細な病態把握や治療アプローチを開発することを目的として研究を行った。

方法：2009年4月から2010年3月まで日野市立病院耳鼻咽喉科を受診し心理社会的要因が原因と考えられ治療に難渋した症例について臨床心理士によるアセスメント、治療を行った症例は68例(1)-5)であった。そのうち心理テストとしてSDS,STAIを行い、心理治療が継続可能であった15例について検討を行い特に身体化障害についてその臨床的特徴などについて検討を行った。

成果：診断は身体化障害(全例身体表現性障害)が3例、気分障害が5例、不安障害が7例であった(それぞれ身体表現性障害をS、気分障害をM、不安障害をAとする)。抑うつ尺度であるSDSの点数は $S=42.3 \pm 1.1$ $M=51.3 \pm 5.5$

$A=40.6 \pm 9.2$ 点であった。また不安の尺度であるSTAIは(図1)に示すようであった。身体表現性障害の主訴は2名が耳鳴りで、1例は味覚異常、咳、喉の渇き、右側顔面の引きつり感、全身の倦怠感と多彩であった。これらの症例は一般的な投薬治療が無効であったため心理治療として臨床心理士による自律訓練法(6)を導入した。そのうち2例では症状が消失したが1例は現在加療中である。



考察：本研究では身体化障害に対して耳鼻咽喉科医として精神科医、臨床心理士とのチーム医療により治療をこころみることにより病態の把握、より適切な治療法を開発することを試みた。耳鼻咽喉科医が身体化障害に着目することおよび、精神科医、臨床心理士とチームを組み本疾患を積極的に診断治療鑑別するという点が画期的である。今後このような形での精神疾患患者への治療への参入が強く求められていると考えられる。特に身体化障害は難治であることが多く、精神神経科からのみの治療では限界がある疾患である。本疾患に対して多角的なアプローチを行うことは今後も重要である。しかし研究期間が短く現在も継続的に身体化障害の症例の評価治療を続けている。今後多数例での検討をふまえて報告をしていきたい。

【発表論文】1) 五島史行、堤 知子、小川郁。耳鼻咽喉科外来患者における不安抑うつ評価 耳鼻臨床 102(12) 1071-1075 2009 2) 五島史行、中井貴美子、小川郁：総合病院耳鼻咽喉科における心身症の割合と心療耳鼻咽喉科医の必要性。心身医学 50(5) 印刷中 2010

【学会発表】3) 五島史行 2009年6月6日(土) 第一回日本心身医学5学会合同集会 耳鼻咽喉科における最新の心身医療トピックス シンポジウム 耳鼻咽喉科における心身症の割合と心理相談の現状 4) 五島史行、中井貴美子、三村 将 2009年7月31日第6回うつ病学会 東京 品川プリンスホテルアネックス うつ病の身体症状としてのめまいと抗うつ薬の効くめまい 5) 五島史行 2009年7月31日第6回うつ病学会 東京 品川プリンスホテルアネックス シンポジウム「身体科からみたうつ病」耳鼻咽喉科におけるうつ病スクリーニングと治療の実際 6) Goto F, Nakai K, Ogawa K 2009年10月4-7日 アメリカ耳鼻咽喉科学会 SanDiego USA Autogenic Training in Patients with Meniere Disease

リソソーム膜タンパク質 LAMP-1 の機能解析

主任研究者：本田 真也

研究協力者：西野 一三、野口 悟、林 由起子

研究成果のまとめ

- ① リソソームの主要な膜タンパク質の1つ LAMP-1 の機能を解明するために、*LAMP-1* 過剰発現マウスを作製し、その表現型及び培養細胞におけるリソソーム機能の解析を行った。
- ② *LAMP-1* 過剰発現マウスでは、相同性の高い *LAMP-2* の発現が約半分に低下しているにも関わらず、表現系の異常は現れなかった。このことから、LAMP-1 が *LAMP-2* の機能を代償していることが考えられた。
- ③ 新生仔マウスから細胞を樹立しリソソームの機能を解析した結果、LAMP-1 はオートファジーによるタンパク質の分解過程で重要な役割を果たしていることが明らかになった。
- ④ 本研究において、*LAMP-1* 過剰発現が *LAMP-2* 欠損によるタンパク質分解率の低下を回復できたことから、LAMP-1 の発現誘導が、*LAMP-2* 欠損を原因とする Danon 病の治療法として有効である可能性を示唆している。

はじめに：リソソームはエンドサイトーシスやオートファジーによって膜内に取り込まれた分子の分解を担う細胞内小器官である。リソソームの膜の約 50%は、LAMP-1、LAMP-2 という相同性の高い分子により構成されており 1)、我々は、これまでの研究で LAMP-2 が遺伝性筋疾患の1つ Danon 病の原因遺伝子であることを明らかにしている 2)。これまでに、それぞれのノックアウトマウスを用いた解析はなされているものの 1)、LAMP-1 の機能は、その欠損が表現系として現れないことから、未だ十分に解明されていない。そこで本研究では、*LAMP-1* 過剰発現マウスを用い、LAMP-1 の機能解明を試みた。

方法：*LAMP-1* 過剰発現マウスの様々な組織において、*LAMP-1* 及び *LAMP-2* の発現量を解析した。さらに、運動能力・単離筋の収縮力の測定、電子顕微鏡を用いた筋細胞内構造の解析及び骨格筋・心筋の筋線維径の測定を行い、野生型との比較を行った。

より詳細な LAMP-1 の機能を解析するため、*LAMP-2* 欠損マウスと *LAMP-1* 過剰発現マウスを掛け合わせ (*LAMP-2*KO / *LAMP-1*Tg マウス)、培養細胞を樹立した。その細胞を用い、特異的基質を用いたリソソーム酵素活性、及び RI ラベルタンパク質分解率の解析を行い、*LAMP-2* 欠損及び野生型由来細胞との比較を行った。

成果：*LAMP-1* 過剰発現マウスにおいて、*LAMP-2* 発現量が約半分に低下していることが確認された。しかしながら、野生型と比較して顕著な表現型の相違は確認されなかった。さらに、培養細胞を用いたリソソーム機能の解析において、*LAMP-2*KO / *LAMP-1*Tg *LAMP-2* 欠損および野生型の細胞間でリソソームの酵素活性に有意な差は確認されなかった。しかしながら、オートファジー誘導条件下において、*LAMP-2* 欠損細胞のタン

パク質の分解効率が、野生型に対して優位に低下していたのに対し、*LAMP-2*KO / *LAMP-1*Tg 細胞ではその改善が確認された。

考察：本研究において、*LAMP-1* 過剰発現マウスで、*LAMP-2* の発現量の低下が確認されたこと、及びそのマウスにおいて表現系の異常がまったく観察されなかったことから、LAMP-1 と *LAMP-2* が互いに機能を補完している可能性が推測された。また、培養細胞を用いた解析において、リソソーム酵素活性には差が見られないにもかかわらず、*LAMP-1* 過剰発現が *LAMP-2* 欠損によるオートファジーを介したタンパク質分解率の低下を改善したことから、LAMP-1 は、オートファジーによるタンパク質分解過程、特にリソソームと自己食空胞との融合において重要な役割を担っていることが示唆された。

【引用文献】 1) Eskelinen E.L., Roles of LAMP-1 and LAMP-2 in lysosome biogenesis and autophagy. Mol. Aspects Med. 2006; 27: 495-502. 2) Nishino I., et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). Nature 2000; 406: 906-910.

【学会発表】 1) Honda S, Noguchi S, Malicdan MCV, et al. Lamp1 overexpression may rescue cardiomyopathy in Lamp2 deficient mice. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) Geneva, Switzerland, 2009 年 9 月 2) 本田真也, 野口 悟, Malicdan MCV, ら LAMP1 過剰発現によるダノン病治療への試み. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2009 3) Honda S, Noguchi S, Malicdan MCV, et al. Lamp-1 overexpression rescues cardiomyopathy in Lamp-2 deficient cells by correcting cellular lysosomal function. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) Kumamoto, 2010 年 10 月

精神科研修および育成される精神科医像に関する国際共同調査

— 国・時代・社会に則した精神科医の育成を目指して —

主任研究者：加藤 隆弘

研究協力者：館農 勝, 中野 和歌子, 藤澤 大介, 佐々木 竜二, 石田 哲也, Balhara YPS, Teo AR, 神庭 重信

研究成果のまとめ

- ① 日本国内外の精神科研修における生物心理社会的要因の影響および育成される精神科医像（精神科医が対峙するのは脳か心か、あるいは、社会文化的問題か？）を探るために、国内外の若手精神科医を対象に、質問紙による国際調査を行った。
- ② 日本の若手精神科医は国内での自殺率増加のためか、自殺予防に高い関心を寄せていたが、にもかかわらず、自殺予防への実際の関わり度合は国外の若手精神科医と比べて低かった。
- ③ 若手精神科医の生物心理社会モデルに立脚した態度は精神科研修を通じて全体としてはバランス良く育成されていたが、日本の精神科研修制度は社会文化的要因を十分に配慮しているとはいえないことが示唆された。

はじめに：新旧の卒後臨床研修制度を受けた国内の若手精神科医と国外（米国・インドなど）の若手精神科医を比較検討し、精神科研修における生物心理社会的要因の影響を探った 1&2。

方法：日本国内外の精神科レジデント、及び、研修を終えた若手精神科医を対象に郵送、あるいは、ウェブによる自記式調査を実施した。内容は、対象者の基本属性、精神科医になった動機、精神科各領域への興味・関わり度合であり、さらに、ビネット症例への対応を生物心理社会的要因に焦点付けて回答してもらった。

成果：137名(日本国内81名、国外56名)の回答を得た。日本の若手精神科医は、精神科研修前には「心」への関心が高く、「脳」「環境要因」への関心は低かったが、調査時点では「心」への関心同様に「脳」「環境要因」への関心も高まっていた。ICD/DSMによる診断・面接技法・薬物療法・心理社会的治療・疫学に関する研修上の関わり度合は、日本の若手精神科医の方が国外の若手精神科医と比べて低かった。日本の若手精神科医は国内での自殺率増加のためか、自殺予防に高い関心を寄せていたが、にもかかわらず、自殺予防への実際の関わり度合は国外の若手精神科医と比べて低かった。ビネット症例の自殺リスク評価は、精神科各領域への関わり度合に応じて異なっていた。

考察：今回の結果から、若手精神科医の生物心理社会モデルに立脚した態度は精神科研修を通じて全体としてはバランス良く育成されていたが、日本の精神科研修制度は社会文化的要因を十分に配慮しているとはいえないことが示唆された。本結果から、国内では自殺など社会文化的問題に関する精神科研修を補足的に試みるべきであろう。

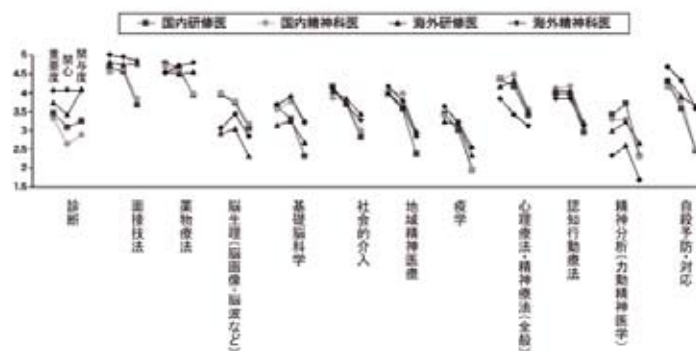


図2 各項目に関する主観的重要度・関心・関与度（平均値）

表2 精神科医としての満足度

	国内研修医		国内精神科医		海外研修医		海外精神科医	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
1) 精神科医であること（全体評価）	4.19	0.81	3.94	0.94	4.08	0.86	4.32	0.75
2) 精神科臨床	3.92	0.68	3.57	0.95	3.95	0.85	4.16	0.83
3) 研究活動	2.70	0.78	2.94	1.11	2.97	1.09	3.00	1.25
4) 経済的満足度（報酬・給与）	3.51	1.02	3.71	0.83	3.16	1.04	3.26	1.05
5) 学術的満足度	3.30	0.97	3.09	1.09	3.65	0.92	2.95	1.18
6) [仕事・研究での] 自由な雰囲気	4.05	0.85	3.51	1.12	3.73	1.10	3.68	1.20
7) 仕事以外の時間	3.68	0.97	3.63	0.94	3.68	1.18	3.67	1.19
8) 人生全般	3.76	0.76	3.71	0.89	3.80	0.94	4.11	0.66

各項目5段階評価（1：大変不満である～5：大変満足している）

（文献1より引用）

【引用文献】 1) 加藤隆弘, 館農勝, 中野和歌子ら: 「精神科医への道」再考—海外の若手精神科医との交流から学ぶ—, 精神神経学雑誌, 111(10): 1226-1233, 2009 (発表論文)
 2) Kato TA, Tateno M, Nakano Y, et al.: Impact of biopsychosocial factors on psychiatric training in Japan and overseas: Are psychiatrists oriented to mind, brain, or sociocultural issues? Psychiatry and Clinical Neurosciences, 64(5): 520-530, 2010 (発表論文)
 3) Kato TA, Suzuki Y, Sato R, et al.: Development of two-hour suicide intervention program among medical residents: First pilot trial. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 64(5): 531-540, 2010 (参考論文)

精神疾患を有する親と家族への支援プログラムの開発に関する研究
研究 1 : Relationship between positive self-recognition of maternal role and psychosocial factors in Japanese mothers with severe mental illness

主任研究者 上野 里絵
 研究協力者 長田 洋和

研究成果のまとめ

- ① The purpose of this study was to determine the psychosocial factors related to positive self-recognition of maternal role (PM).
- ② We recruited a total of 74 women diagnosed as having schizophrenia or mood disorders according to the DSM-IV-TR and who had children, who were 18 years old or under. To identify factors predicting the PM, we utilized hierarchical regression analysis.
- ③ A total of 55 % of the participants were diagnosed with mood disorders. The variables in all blocks explained 53 % of the variance in the PM. In the final model, 'hard' living conditions ($\beta = -0.31, P < 0.05$), self-efficacy for community life scale (SECL) ($\beta = 0.34, P < 0.01$) and parenting stress-short form scale (PS-SF) ($\beta = -0.45, P < 0.01$) were significant predictors of the PM.
- ④ Our result indicates that psychosocial approach could enhance the PM.

Introduction:

Mothers with mental illness have positive self-recognition of maternal role (PM), and it is important for parenting. The purpose of this study was to determine the psychosocial factors related to the PM.

Methods:

We recruited a total of 74 women diagnosed as having schizophrenia or mood disorders according to the DSM-IV-TR and who had children, who were 18 years old or under. Participant completed devaluation-discrimination measure, The social support questionnaire (SSQ), self-efficacy for community life scale (SECL), parenting stress-short form scale (PS-SF), and Acceptance of maternal role scale. To identify factors predicting the PM, we utilized hierarchical regression analysis.

Results:

A total of 55% of the participants were diagnosed with mood disorders. Overall, the majority of participants (93 %) had a high school diploma, and about 70 % were married. The variables in all and about 70% were married.

The variables in all blocks explained 53 % of the

variance in the PM.

In the final model, 'hard' living conditions ($\beta = -0.31, P < 0.05$), SECL ($\beta = 0.34, P < 0.01$) and PS-SF ($\beta = -0.45, P < 0.01$) were significant predictors of the PM.

Conclusion:

Our result indicates that psychosocial approach could enhance the PM.

【Bibliography】 1)Ueno R, Kamibeppu K. Relationship between positive self-recognition of maternal role and psychosocial factors in Japanese mothers with severe mental illness. Community Ment Health J. (in press).

【Presentations at international】 1)Ueno R, Kamibeppu K. Relationship between positive self-recognition of maternal role and psychosocial factors in Japanese mothers with severe mental illness. World Congress of the World Federation for Mental Health 2009, Athens, Greece, September 2 – 6.