

感情・行動・認知研究会二十年の歩み

**第1回ABC研究会(1999)から
第20回ABC研究会(2018)まで**

2019年10月

感情・行動・認知研究会幹事会

序文

感情 (Affection) ・行動 (Behavior) ・認知 (Cognition) 研究会 (略称 ABC研究会) は、1999年10月の第一回以来、毎年十月に開催し、2018年には第20回を数えた。本研究会は、精神科・神経内科・老年科、および、神経科学の専門家から話題を提供していただき、中枢神経系領域に関わる臨床家に知識と技術をアップデートする機会を提供することを目的とした研究会であるが、幸いに広く受け入れられ、回を重ねるごとに参加者が増加し、この領域の学術活動として一定の貢献を果たすことができているように思う。

2018年の第20回幹事会において、本研究会20年間の記録を残しておくべきではないかとの意見が出され、研究会の歴史を含めてこの20年間の中枢神経系薬物療法の進歩についての小冊子を刊行することになった。

これまでの20回に及ぶABC研究会において、内容のあるプログラムをご企画いただいた当番世話人の先生方、幹事会にて貴重なご意見をいただいた顧問・世話人の先生方、質の高いご講演をいただいた二百人に及ぶ講師の先生方、ご参加いただいた延べ三千人に及ぶ全国からの参加者、また、本研究会を支えていただいたMeiji Seika ファルマ株式会社に感謝申し上げたい。

この20年を振り返ると、わが国を含む世界の先進諸国における中枢神経系領域の疾患と障害により生活障害を被る患者さんの数は、飛躍的に増加した。これに応えるべく、中枢神経領域の薬物療法もこの20年間に大きく発展したが、大方の方向性としては、副作用が少なく患者に優しい医療を提供するための薬剤の開発を実現してきたように思う。この流れは医療における患者の選択と決定への積極的な関与を目指す、治療者と患者との共同決定 (Shared Decision Making; SDM) の方向性と一致しているように思う。今後もこのような流れに沿って、多くの薬剤が開発されるであろうし、また、新たな視点と有用性を持つ薬剤の開発も期待されている。

ABC研究会が、これからも中枢神経系薬物療法の発展に寄与できることを期待し、第21回以降も更なる発展を遂げることを祈念したい。

2019年10月

感情・行動・認知 (ABC) 研究会 代表世話人
(大阪河崎リハビリテーション大学、仁明会精神衛生研究所、大阪大学名誉教授)

武田 雅俊

目次

I. 感情 (Affection) ・行動 (Behavior) ・認知 (Cognition) とは	
I-1. ヒトの行動は感情と認知により制御される	1
I-2. 人生と認知機能の変化	1
I-3. 認知機能とは	2
II. 感情・行動・認知研究会 (ABC研究会) 発足の背景	
II-1. 1999年頃の中枢神経系薬物療法	3
II-2. 1999年頃の大阪大学精神医学教室の状況	3
II-3. 1999年頃のMeiji Seikaファルマ株式会社	4
III. 感情・行動・認知研究会 (ABC研究会) の発足	
III-1. 研究会の名称	6
III-2. 幹事会の構成	7
III-3. 研究会の開催場所	8
III-4. プログラムの構成	8
III-5. 研究会の記録	11
IV. うつ病と抗うつ薬の推移	
IV-1. 障害調整生命年 (Disability Adjusted Life Year: DALY) から見たうつ病	22
IV-2. うつ病患者数の増加	22
IV-3. うつ病増加の背景	23
IV-4. 抗うつ薬の変化	23
IV-5. 社会の変化と現代型うつ病	24
V. 高齢者のうつ病	
V-1. 高齢者うつ病の特徴	26
V-2. 高齢者うつ病の発症要因	26
V-3. 卒中後うつ病と血管性うつ病	27
V-4. 高齢者うつ病への対応	27
V-5. 高齢者うつ病患者を支える	28

VI. 抗精神病薬	
VI-1. 第二世代抗精神病薬	29
VI-2. 最近承認された抗精神病薬	30
VI-3. わが国で開発中の抗精神病薬（国内未承認薬）	31
VI-4. まとめ	32
VII. 抗認知症薬	
VII-1. はじめに	34
VII-2. アルツハイマー病概念の推移	34
VII-3. アルツハイマー病の病態研究と薬物開発の歴史的展望	36
VII-4. 抗認知症薬開発の歴史	37
VII-5. 病理修飾薬の開発	39
VII-6. アルツハイマー病治療薬開発の失敗と既存薬からの開発	41
VII-7. 先制治療薬剤の開発	41
VII-8. まとめ	42
あとがき	45

I. 感情 (Affection) ・ 行動 (Behavior) ・ 認知 (Cognition) とは

I-1. ヒトの行動は感情と認知により制御される

ヒトの「行動」には、意識的行動と無意識的行動とが混在している。多くの人は自分の「行動」は自分の主体的判断と責任により決定していると思っている。主体的自我が十分に作動している個人にあつては、全ての自己行動は自分の主体的な決定によるものと思ひ込みやすい。意識的行動では、自分が知覚する外的要因に心理的要因や教育・経験を加えて、その時々「感情・気分」により修飾された「行動」を表出する。しかしながら、ヒトの「行動」のかなりの部分は無意識的に制御されている。自分の性格傾向や自分でも気付かない精神疾患により自分の「行動」が影響される場合もあるし、薬物や嗜好品により知らず知らずのうちに自分の「行動」が修飾される場合もある。

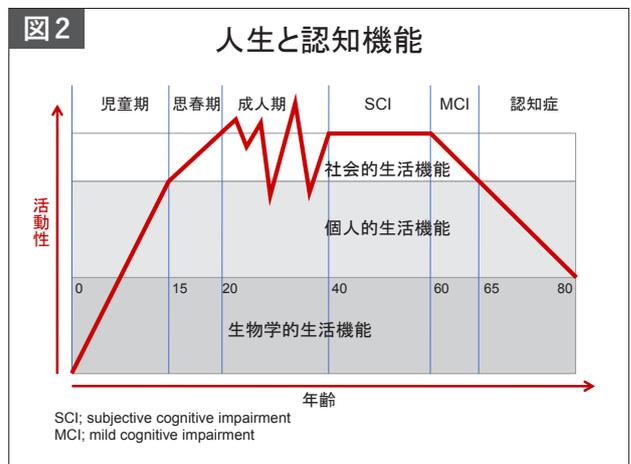
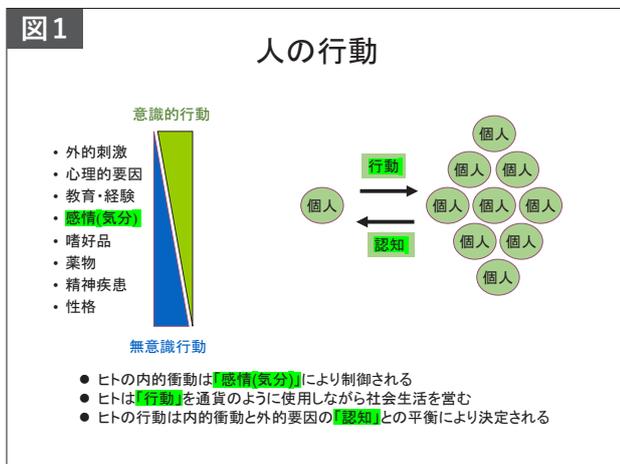
ヒトの行動は、内的衝動と外的刺激のバランスにより決定されるということもできる。内的衝動の表出として「感情」があり、外的刺激の作用点として「感情」が位置付けられる。「感情」は、意識的行動と無意識的行動とのバランスをとるという役割を担うものでもある。

一方、社会的存在としてのヒト個人の様態を見ると、ヒトは「行動」を通貨として用いながら社会生活を営む。「行動」は個人がなす社会への働きかけであり、社会に対して作用する。一方、どのような「行動」をなすべきかについて、個人は、社会における他人の「行動」を受け取り評価し「認知」することにより、他人からの「行動」に対する自分の「行動」を決定する。

このような意味で、社会の中で生活する人にとって、「感情」、「行動」、「認知」はいずれも欠くことのできない必須の要素となる。図1の左側に、ヒトの行動の意識的部分と無意識的部分の調整点としての「感情」を示した。図1の右側には社会の中での個人の「行動」と「認知」の作用を示し、社会的存在としての個人の位置づけを示した(図1)。

I-2. 人生と認知機能の変化

ヒトは皆似たような赤ん坊としてこの世に生まれ出る。そして、様々な経験を積み重ね、教育を受けて、認知機能が発達する。成人に達する時期に完成される認知機能は、いろいろな心的外傷により障害されうる。特に多くの精神疾患はヒトの認知機能に影響を与えうるが、そのために日常生活に大きな支障が出る場合も多い。多くの人の大脳は20-30歳代まで発達し続けるが、30代でその発達は終了する。そして、40代以降はゆっくりと認知機能の低下を示す。多くの人は40代、50代になると自分の記憶力が低下していることに気づく。この時期を主観的認知障害 (Subjective Cognitive Impairment) と呼ぶが、様々な手立てを駆使しながら支障のない社会生活を送る。60代以降になると、記憶検査でも客観的な認知機能低下が現れるようになり、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment) の時期となる。この頃には、社会生活機能が障害されうる。この時期にいかに十分な社会生活



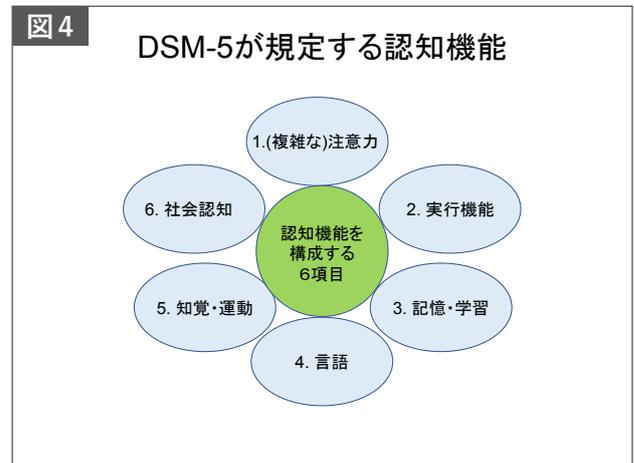
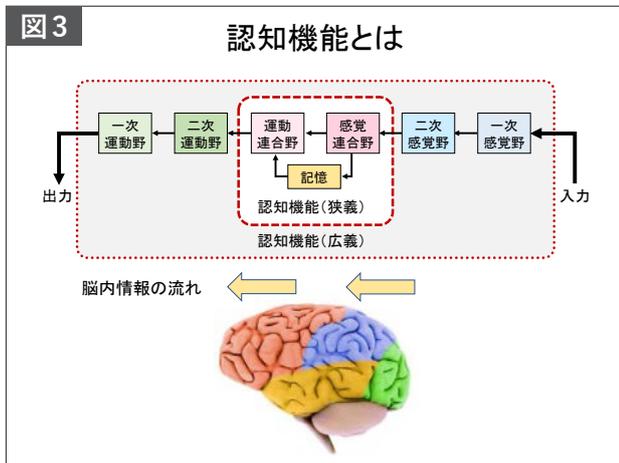
を営みうるかは、その人のライフスタイルに大きく左右される。加齢に伴う認知機能低下は脳の老化過程と密接な関係を有しており、脳の老化速度を遅らせる生き方が重要視される。このような手立てが上手く行かない場合には、認知症をきたし得るからである(図2)。

1-3. 認知機能とは

認知機能とは、大脳に入力される外界からの情報を、大脳内部に蓄えられた知識や体験と照合して、その時場状況に最適な反応を決定する能力のことである。大脳領野で言うと、五感により収集された外部か

らの情報を統合する感覚連合野、内部情報を保持する辺縁系、さらに外部情報と内部情報と照合して適切な行動を決定する運動連合野により認知機能が構成されている(図3)。

米国精神医学会が2013年に改定したDSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5thVersion) では、認知機能を構成する要素として、1.(複雑な)注意力、2.実行機能、3.記憶・学習、4.言語、5.知覚・運動、6.社会認知の6項目を挙げている(図4)。これらの認知機能には、加齢により障害されやすいものと維持されやすいものがある。



II. 感情・行動・認知研究会（ABC研究会）発足の背景

II-1. 1999年頃の中枢神経系薬物療法

時の経つのは速いものである。筆者は、四半世紀前、西村健先生の定年によるご退官（1995年）の後、1996（平成8）年4月に大阪大学精神医学教室教授に就任したが、この頃は、我が国における精神科領域の薬物療法が大きく変化し始めた時期であった。

1999年にわが国における最初の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI）であるフルボキサミンが導入され、その後のうつ病の薬物療法は、三環系（四環系）抗うつ薬からSSRI、あるいはSNRI（Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor）にとってかわられた。

1996年に最初の第二世代抗精神病薬であるリスペリドンが導入され、統合失調症の薬物療法は、1950年代から使用されてきたクロルプロマジン、ハロペリドールなどの第一世代抗精神病薬（First Generation Antipsychotics; FGA）から、第二世代抗精神病薬（Second Generation Antipsychotics; SGA）が第一選択となった。

1999年に最初の認知症治療薬であるドネペジルが導入された。それまで使用されてきた脳循環・脳代謝改善薬の多くの効果が否定され、コリンエステラーゼ阻害作用を有するドネペジルは標準的なアルツハイマー病治療薬とみなされるようになった。今から振り返ってみても、20世紀末に起こったこのような変化は、世界における中枢神経系薬物療法の大きな転換点として記録されており、中枢神経系疾患の代表ともいえる気分障害、統合失調症、認知症に対する治療法が大きく変化しようとしている時期であった。

II-2. 1999年頃の大阪大学精神医学教室の状況

当時、大阪大学精神医学教室は新任教授の元で大きく羽ばたこうとしていた。大阪大学精神医学教室は、わが国二番目の精神医学教室として明治27年に創設された歴史のある教室である。東京帝国大学を卒業したばかりの大西鍛を初代教授として大阪医学校精神科教室が創設されたが（M27-M36）、大阪

医学校におけるフランス医学とドイツ医学の主導権争いに巻き込まれるような形で、大西鍛は任期中に三十歳代半ばで辞職し、ウィーン大学ベネディクト教授のもとに留学した。その後5年間は、後任不在のために京都帝国大学精神科今村新吉教授が併任となり、京都と大阪の間を人力車で移動しながら、第二代教授を勤めた（M36-M41）。そして、明治41年に、大阪医学校卒業の和田豊種が第三代精神医学教授となり、明治・大正・昭和を通じて教室を指導した（M41-S16）。第四代教授に選出された堀見太郎は第二次大戦中の困難な時期に教授として教室を指導し（S16-S31）、視床下部の機能、心身相関の領域に業績を残したが、在任中に教授室で病に倒れた。大阪医学校は、その間の学制変更により何度も名称を改めたが、昭和26年に大阪帝国大学となっていた。堀見太郎教授の急逝を受けて、奈良医大教授として赴任していた金子仁郎が、母校に呼び戻されて第五代教授に就任した（S31-S53）。金子仁郎は、奈良県における認知症の疫学調査の結果をまとめて、認知症が軽症・中等症・重症に三分類できることを示した。また、高齢者心理についての研究、老年期認知症と血管性認知症を鑑別するドップラー法を用いた検査機器の開発などに業績を上げた。金子仁郎は、新福尚武先生（慈恵医大）、猪瀬正先生（横浜市大）と並んで、わが国の老年精神医学の父と呼ばれるようになった。金子仁郎は大阪大学医学部付属病院長を勤め昭和53年に定年退職したが、その後も関西労災病院院長として長きにわたり精神医学領域の指導者として活躍した。そして、昭和53年に西村健が第六代教授となり、大阪大学精神医学教室をわが国における老年精神医学研究の中心としての地位を固めた（S53-H7）。西村健は、それまでの形態を中心とする認知症研究における神経病理学研究手法に生化学的手法を導入し、認知症研究の新しい展開に貢献した。認知症脳では水溶性蛋白が不溶化していることを見出し、神経原線維変化の形成機序の一部を明らかにした。

筆者は、昭和43年に高校を卒業し東京大学に入学したが、当時は医局講座制打倒を掲げる大学紛争の真っ最中であり、昭和45年にダートマス大学に留学した。昭和46年の機動隊導入により安田講堂が陥落し学生ストライキが終了したとのニュースを米国ニューハンプシャー州のダートマス大学で知った。そして、帰国後、昭和50年に大阪大学が全国に先駆けて開始した学士編入制度の第一期生として大阪大学医学部に入学し、昭和54年に卒業した。金子仁郎先生の卒業試験を受けて、西村健先生の時に精神医学教室に入局したことになる。西村健先生のお仕事とお人柄に魅かれて、精神医学を専攻したが、ことあるごとに、金子仁郎、西村健の両先生のご指導を受け続けてきた。両先生に巡り合うことができたことは、自分の人生における最大の幸運であったと思っている。

このような歴史の流れの中で、平成8年に大阪大学精神医学教室の舵取りを任されることとなった(H8-H27)。当時は精神疾患の病態についての理解は極めて不十分であった。それでも、認知症については、神経原線維変化や老人斑といった明確な脳内病理が同定されており、その病理を構成する蛋白と、その原因となる遺伝子変異についても理解が進んでいた。それに対して、統合失調症は「神経病理学の墓場」と揶揄されるほど、統合失調症に関する脳内病理所見は見出されていなかった。うつ病についても、うつ病は脳内に病変が認められない機能性精神病であり、認知症は明らかな脳内病変を有する器質的精神病であることと対比されていた。西村健先生は、このような状況をコンピューターに例えて、認知症はハードウェアの故障

であり、統合失調症やうつ病はソフトウェア異常といわれていた。

このような状況の中で、大阪大学精神医学教室における研究の方向性を考えた時に、認知症研究の細胞分子生物学的な研究を推進して、その成果を機能性精神病の解明につなげたいとの思いが強くなった。換言すると、アルツハイマー病や血管性認知症には、認知機能障害とそれを示す脳内病変がある。統合失調症やうつ病にも認知機能障害があり(図5、図6)、新しい研究手法を用いれば、この認知機能障害を検討することにより、その病変に到達することができるのではないかと思うようになったのである。

そのようなことを考えながらアルツハイマー病研究における病態発症の分子基盤・遺伝子研究の推進に加えて、それと共に、統合失調症やうつ病を含む機能性精神障害の認知機能についての研究を進めたいと考えていた。

II-3. 1999年頃のMeiji Seikaファルマ株式会社

ABC研究会は、第一回からMeiji Seikaファルマとの共催で開催されてきた。Meiji Seikaファルマのもともとの母体は、1916年設立の東京菓子株式会社というお菓子メーカーであったと聞く。その後、明治製菓株式会社と名称を変えて、菓子と乳業を中心に発展してきた会社である。戦時中からペニシリン(1945)の製造を始め、1950年代からはストレプトマイシン、カナマイシンなどの抗生物質を製造するようになり、医薬品部門にも力を入れるようになったそうである。

1990年代には医薬品部門は、医家向け医薬品と共

図5

大うつ病・不安障害・双極性障害における認知機能障害

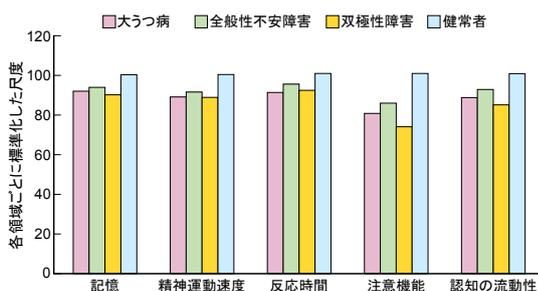


図6

各群において2SD未満(70点未満)を示した領域数ごとの比率(%)

70歳未満の領域数	大うつ病	不安障害	双極性障害	健常者
0	61.4	60.3	57.3	89.1
1	17.9	20.6	12.5	7.3
2	9.1	12.7	13.5	2.6
3	5.6	3.2	6.3	1.0
4	3.9	3.2	6.3	0.0
5	2.1	0.0	4.2	0.0
2~5	20.7	19.0	30.2	3.6

(Gualtieri CT, Morgan DW. J Clin Psychiatry 69: 1122-1130, 2008より改変)

にサプリメントも売り上げを伸ばし始めていたが、明治製菓はまだ菓子部門の売り上げがメインの会社であった。その頃、明治製菓の社長をされていた北里一郎氏と何度かお会いしたことがある。北里柴三郎の孫にあたる方で、大局的な視野をお持ちの器の大きい人であった。これからは抗生物質だけでなく、中枢神経系薬剤も世に出していきたいと語っておられた。

新築されたばかりの東京駅前の明治製菓本社ビルに北里一郎社長をお訪ねしたことがある。その頃の明治製菓はお菓子の中でもチョコレートが主力製品であり、サッカーのベッカム選手などの有名なスポーツ選手を起用したコマーシャルも大人気であった。世界の有名人を起用した広告には莫大な費用が掛かることなども教えていただいた。明治製菓は、1989年に発売した抗不安薬メイラックス®に続いて、1999年にわが国初のSSRIとなったフルボキサミンをデプロメール®として発売し、中枢神経系領域での活動を拡大しようという時期であった。北里一郎社長に「チョコレートにフ

ルボキサミンを塗り付けて販売したらいいかもしれないね」など語り合ったことを記憶している。中枢神経系領域の薬剤開発の困難さに遭遇し、多くの製薬メーカーが中枢神経領域から撤退しようとする動きを見せ始めている中であって、明治製菓が中枢神経系領域に乗り出そうとしておられる姿勢に共感し、ABC研究会もそのような企業との縁を大切にしたいと思ったものである。当時ABC研究会の活動を支えていただいた明治製菓の濱島安男氏とのお付き合いは今でも続いているし、引き継がれた東海林勤男氏には大変お世話になってきた。明治製菓は、その後2009年に抗うつ薬リフレックス®を、2016年には抗精神病薬シクレスト®を発売し、中枢神経系領域での活動を順調に拡大している。2009年には明治乳業と経営統合し、お菓子、食品、乳業部門から独立し、医療用医薬品事業に特化したMeiji Seika ファルマ(株)となったことをご承知のとおりである。

III. 感情・行動・認知研究会（ABC研究会）の発足

III-1. 研究会の名称

このような時期に、研究会立ち上げの話が持ち込まれたのであるが、研究会の名称を、感情（Affection）・行動（Behavior）・認知（Cognition）研究会として、その頭文字から略称「ABC研究会」とした。このネーミングについては、顧問としてお力を

貸していただいている高橋清久先生（当時 国立精神神経センター総長）からお褒めの言葉をいただいたこともあり、自分でも気に入っている。第一回幹事会において本研究会の会則が整えられ、それ以降毎年一回、本研究会とMeiji Seikaファルマとの共催で開催されることになった（会則）。

感情・行動・認知研究会（ABC研究会）会則

- (名称) 第1条 本会は、「感情・行動・認知研究会（ABC研究会）」と称する。
- (目的) 第2条 本会の基本テーマは、「脳器質性疾患の精神症状に関する研究」であり、高齢者の精神症状、痴呆患者の精神症状・問題行動、脳疾患によるうつ状態、脳疾患による行動異常などを科学的に理解し、その薬物療法等による対応方法を検討し、臨床の場に役立てることを目的とする。
2. 本会は、第1項の研究を通して得られる成績をもって啓発活動を行うことを第2の目的とする。
- (事業) 第3条 本会は、前条の目的を達成すべく、下記に掲げる事業を行う。
- (1) 感情障害、行動障害、認知障害に関する研究成果の発表会を年1回開催する。なお、開催地は固定せず、持ち回りとする。
- (2) SSRIを含めた感情障害治療薬の臨床的特徴並びにその適正な使用方法を含め、感情障害、行動障害、認知障害の治療法の普及を図る。
- (3) その他、本会の目的に沿った事業を行う。
- (会員) 第4条 本会は、下記の会員をもって組織する。
- 本会員は、主として感情障害、行動障害、認知障害の治療に興味のある医師、及び基礎の研究者とし、その他、第2条の目的に賛同する者とする。
- (役員) 第5条 本会は、次の役員をおく。
- | | |
|-------|-------|
| 代表世話人 | 1名 |
| 顧問 | 若干名 |
| 世話人 | 5名 |
| 事務局長 | 1名 |
| 幹事 | 15名程度 |
| 監事 | 1名 |
| 会計 | 1名 |
- (1) 代表世話人は、本会を代表し、会務を総括する。
- (2) 世話人及び事務局長は、代表世話人を補佐する。
- (3) 監事は本会の会計を監査し、幹事会にて報告する。
- (幹事会)
- 第6条 本会は、幹事会を置く。
- (1) 幹事会は、役員をもって構成する。
- (2) 幹事会は、本会の重要な会務に関する事項を議決する。
- (3) 幹事会の議決は、役員のお二分の一以上をもってする。
- (役員)の任期)
- 第7条 役員)の任期は2年とする。ただし、再任を妨げない。
- (会計)
- 第8条 本会の会計は、事務局が行う。
- (1) 本会の経費は、会費（3,000円）、負担金及びその他の収入をもって充てる。なお、会費は別途定める。
- (2) 本会の会計年度は、4月1日にはじまり、翌年3月31日に終わる。
- (3) 会計報告は、年1回行う。
- (会則変更)
- 第9条 本会則の変更は、幹事会において出席者の三分の二以上の承認を得なければならない。
- (事務局)
- 第10条 本会の事務局は、下記に置く。
- 大阪大学大学院医学系研究科・未来医療開発専攻
ポストゲノム疾患解析学講座
- 附則 本会則は、平成11年10月16日から施行する。

2018年10月改定

感情・行動・認知研究会（ABC研究会） 役員

役職	氏名	所属
顧問	高橋 清久	公益財団法人 神経研究所 精神・神経科学センター センター長
	長谷川和夫	社会福祉法人浴風会認知症介護研究・研修東京センター 名誉センター長
代表世話人	武田 雅俊	学校法人河崎学園 大阪河崎リハビリテーション大学 認知予備力研究センター長 / 一般社団法人 仁明会 精神衛生研究所 所長
世話人	大内 尉義	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 院長
	新井 平伊	アルツククリニック東京 院長
	中島 健二	独立行政法人国立病院機構松江医療センター 院長
	中村 純	社会医療法人北九州病院 北九州古賀病院 院長
	池田 学	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 教授
幹事	小山 司	医療法人重仁会 大谷地病院精神科 臨床研究センター長
	清水 徹男	秋田県精神保健福祉センター 所長
	染矢 俊幸	新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野 教授
	樋口 輝彦	一般社団法人 日本うつ病センター（JDC） 名誉理事長 / 六番町メンタルクリニック
	小阪 憲司	横浜市立大学医学部 名誉教授
	遠藤 英俊	国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 長寿医療研修センター長
	鍋島 俊隆	特定非営利活動法人 医薬品適正使用推進機構 理事長
	尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・精神生物学・発達老年精神医学教授
	前田 潔	神戸学院大学総合リハビリテーション学部医療リハビリ学科作業療法専攻 特命教授
	山脇 成人	広島大学社会産学連携室 特任教授
	大森 哲郎	徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野 教授
	久保 千春	九州大学総長
	神庭 重信	一般社団法人 日本うつ病センター（JDC） 理事長
	事務局	田中 稔久

（順不同・敬称略）
2019年10月現在

III-2. 幹事会の構成

本研究会は、精神科、神経内科、老年科、基礎神経科学の融合領域についての知識と技術の研鑽を目的としていることから、精神科から筆者と新井平伊先生（順天堂大学精神医学教授）、神経内科から中島健二先生（鳥取大学神経内科学教授）、老年科から大内尉義先生（東京大学老年医学教授）、神経科学領域から小川紀雄先生（岡山大学神経情報学教授）の五名が当番世話人となり幹事会を組織した。いずれの先生方も、同じ頃に教授

になられ、それぞれの領域でわが国の学術活動を牽引されているリーダーであった。このような先生方のお力添えを戴けたことは、本研究会の大きな力となった。そして、五名の当番世話人が順番に研究会の企画運営を担当することになった。

この20年間に定年を迎えられた先生も多い。大内尉義先生は東京大学から虎の門病院院長に、中島健二先生は鳥取大学から国立病院機構松江医療センター院長に移動され、新井平伊先生は順天堂大学退職後アルツククリニック東京院長とし

て活躍されている。小川紀雄先生は、岡山大学での定年を迎えられた際に本研究会の世話人も含めて数多くの役職を辞退したいとの強いご意向を表明されたために、ご勇退をお認めすることになり、小川紀雄先生の後任として中村純先生（当時産業医科大学精神医学教授）にご参画いただくことになった。

顧問として、高橋清久先生、長谷川和夫先生、西村健先生のご指導をいただくことができたことは本研究会にとって大変心強いことであった。高橋清久先生には、第一回から毎年のご臨席をいただき力強いご指導とご支援いただいていた。西村健先生は大阪大学精神医学教授をご退官の後、甲子園大学に移動されて甲子園短期大学学長などをお勤めになっていたが、平成21年5月29日に他界された。

五名の当番世話人に加えて、多くの先生方に幹事として本研究会を盛り上げていただいた。お忙しい中にも関わらず、幹事会にご出席いただき、会則の変更について、次回プログラムへの提案などについて貴重なご意見を頂戴してきた。

小生が大阪大学を定年退官した後、熊本大学精神医学教室から池田学先生が大阪大学精神医学教授に就任されたので、幹事会の議を経て、平成18年から池田学教授に世話人をお引き受けいただくことになった。そのようなことから令和元年の第21回研究会は池田学教授が担当されることとなった。

本研究会の事務局は発足当時から大阪大学精神医学教室に置いており、田中稔久先生（大阪大学精神医学教室准教授）には、二十年間にわたり事務局を支えていただいている。現在の本研究会役員表を掲載しておきたい（**役員表**）。

III-3. 研究会の開催場所

当初は、幹事会において、5名の当番世話人が順番に当番となり、大阪と東京とで交互に開催することが決められた。そのようなことで、第一回はウエスティンホテル大阪（当番 武田雅俊）で開催し、第二回はニューオータニ東京（当番 新井平伊）での開催であった。第三回は神戸国際会議場（当

番 中島健二）、第四回は東京砂防会館（当番 大内尉義）、第五回は千里ライフサイエンスセンター（当番 小川紀雄）で開催された。

五人の当番世話人による研究会開催が一巡した後、東京と大阪との開催場所が当番世話人の職場と必ずしも一致しない事態が起こることとなった。幹事会において、新井平伊先生から、いっそのこと開催場所を一か所に固定したらどうかというご提案があり、開催場所を新大阪のワシントンホテルプラザに固定することとなり、第11回から第20回まではいずれも新大阪ワシントンホテルプラザで開催された。この頃から参加者は全国的な広がりを見せるようになり、中国、四国、関東だけでなく、九州や北海道からの参加者も集めるようになり、参加者数は200人を超える時もあった。

III-4. プログラム構成

これまで20回の研究会を振り返ってみると、最初の頃は、特別講演やシンポジウムが当番世話人の考えにより企画されていた。海外からケンブリッジ大学のP.C. Emson教授、ライデン大学のRune R. Frants教授をお呼びしたこともあったが、第11回以降は2ないし3のシンポジウムを企画することが多くなった。そして、本研究会プログラムの特徴である、「短い講演時間」というスタイルに集約されていった。

本研究会は、土曜日の午後半日という時間的制約があり、盛りだくさんのプログラムを組むことと、シンポジストに十分な発表時間を確保することの両方の条件を満たすことは困難であった。そのため、講演時間20-25分という短時間の講演をお願いすることになった。

我が国を代表する先生方に20-25分だけの講演時間はあまりにも短すぎて失礼ではないかとの危惧もあったが、多くの先生方に快くお引き受けいただいたことにこの場を借りて心より御礼申し上げたい。第1回から第20回までの講演の演題名と講演者を掲載しておく。

ABC研究会概要 第1回～第5回

	第1回 (1999年)	第2回 (2000年)	第3回 (2001年)	第4回 (2002年)	第5回 (2003年)
当番世話人	武田雅俊 (大阪大学)	新井平伊 (順天堂大学)	中島健二 (鳥取大学)	大内尉義 (東京大学)	小川紀雄 (岡山大学)
開催地	ウェスティンホテル大阪	ホテルニューオータニ東京	神戸国際会議場	砂防会館 (東京)	千里ライフサイエンスセンター
一般演題	4題	7題	9題	6題	7題
シンポジウム	—	—	—	「痴呆に伴う問題行動や精神症状のコントロール」	「感情・行動・認知分野における標的分子、新しい治療法へ向けてのアプローチ」
特別講演 (1)	「高齢者の生体リズム障害、その基礎と臨床」	「From Gene to Function : Studies on Transgenic Mouse Model of Neuropsychiatric Disease」	「Apolipoprotein E ; a two-side coin」	「脳卒中後のうつ状態、情動障害の新しい評価法」	「進行・終末期がん患者の精神症状」
座長	武田雅俊 (大阪大学)	新井平伊 (順天堂大学)	中島健二 (鳥取大学)	大内尉義 (東京大学)	小川紀雄 (岡山大学)
演者	高橋清久 (国立精神神経センター)	Dr.PC Emson (Cambridge 大学)	Prof.Rune R.Frants,Ph.D. (Dept.of Human and Clinical Genetics, Leiden University Medical Center)	鹿島晴雄 (慶應義塾大学)	明智龍男 (国立がんセンター)

ABC研究会概要 第6回～第10回

	第6回 (2004年)	第7回 (2005年)	第8回 (2006年)	第9回 (2007年)	第10回 (2008年)
当番世話人	武田雅俊 (大阪大学)	新井平伊 (順天堂大学)	大内尉義 (東京大学)	中島健二 (鳥取大学)	武田雅俊 (大阪大学)
開催地	千里ライフサイエンスセンター	新大阪ワシントンホテル プラザ	都市センター H (東京)	大阪第一ホテル	ホテル阪神
一般演題	8題	5題	6題	5題	0題 (シンポのみ)
シンポジウム	—	「うつ病と痴呆の合併症例を考える」	「認知症の治療と長期ケア」	シンポジウム「認知症未病について」	シンポ I 「分子ストレスと精神神経疾患」 鍋島俊隆 (名城大学)
特別講演 (1)	「双極性障害の分子病理」	「痴呆性疾患の遺伝因子と脳病理所見との関連研究」	「認知症疾患に関する画像診断の最新の進歩」	「シンポ 1. <疫学>」	浦野四郎 (芝浦工業大学) 今泉和則 (宮崎大学) 上原 孝 (北海道大学) 北村佳久 (京都薬科大学)
座長	武田雅俊 (大阪大学)	新井平伊 (順天堂大学)	新井平伊 (順天堂大学)	大内尉義 (東京大学) 中島健二 (鳥取大学)	シンポ II 「『さける』脳」 武田雅俊 (大阪大学)
演者	加藤忠史 (理化学研究所)	山縣英久 (愛媛大学)	百瀬敏光 (東京大学)	目黒謙一 (東北大学) 朝田 隆 (筑波大学) 清原 裕 (九州大学)	仙波純一 (さいたま市立病院) 野呂健二 (名古屋大学) 金生由紀子 (東京大学病院) 阿部隆明 (自治医科大学)
特別講演 (2)	「社会不安障害の診断と治療」	「精神神経疾患の遺伝子的背景」	「アルツハイマー病の予防・治療法の開発 (ワクチン)」	「シンポ 2. <神経画像の話題>」	シンポ III 「うつ病の感情・行動・認知」 新井平伊 (順天堂大学)
座長	神庭重信 (九州大学)	武田雅俊 (大阪大学)	大内尉義 (東京大学)	山田正仁 (金沢大学) 前田 潔 (神戸大学)	神庭重信 (九州大学) 大森哲郎 (徳島大学)
演者	原井宏明 (菊池病院)	佐野輝 (鹿児島大学)	田平武 (長寿医療センター)	樋口真人 (法医研) 福山秀直 (京都大学) 岡村信行 (東北大学) 嶋田裕之 (大阪市立大学) 岩坪 威 (東京大学)	加藤忠史 (理化学研究所) 岩田仲生 (藤田保健衛生大学)

ABC研究会概要 第11回～第15回

	第 11 回 (2009 年)	第 12 回 (2010 年)	第 13 回 (2011 年)	第 14 回 (2012 年)	第 15 回 (2013 年)
当番世話人	新井平伊 (順天堂大学)	中島健二 (鳥取大学)	中村 純 (産業医科大学)	武田雅俊 (大阪大学)	大内尉義 (虎の門病院)
開催地	新大阪ワシントンホテル プラザ	新大阪ワシントンホテル プラザ	新大阪ワシントンホテル プラザ	新大阪ワシントンホテル プラザ	新大阪ワシントンホテル プラザ
一般演題	0 題 (シンポのみ)	0 題 (シンポのみ)	0 題 (シンポのみ)	0 題 (シンポのみ)	0 題 (シンポのみ)
シンポジウム I	「Affection and Cognition: 最近の臨床的特徴」	「高齢者うつ病と認知症」	「認知行動療法・思考が行動 に及ぼす影響」	「自殺予防対策の現状」	「認知症と生活習慣病」
座長	大内尉義 (東京大学)	前田 潔 (神戸学院大学) 小阪憲司 (横浜市立大学)	中村 純 (産業医科大学) 高橋清久 (精神神経科学 振興財団)	高橋清久 (精神神経科学 振興財団) 清水徹男 (秋田大学)	久保千春 (九州大学) 清水徹男 (秋田大学)
演者	大前 晋 (虎の門病院分院) 加茂登志子 (東京女子医科 大学) 上原 孝 (北海道大学) 馬場 元 (順天堂越谷病院)	工藤 晋 (大阪大学) 三村 将 (昭和大学) 池田 学 (熊本大学) 木村真人 (日医千葉北総) 柏原健一 (岡山旭東病院)	井上和臣 (鳴門教育大学) 松永寿人 (兵庫医科大学) 清水栄司 (千葉大学) 大野 裕 (精神神経センター)	上條吉人 (北里大学) 平安良雄 (横浜市立大学) 大野 裕 (精神神経センター) 山田光彦 (精神神経センター)	森本茂人 (金沢医科大学) 清水徹男 (秋田大学) 里 直行 (大阪大学) 荒井秀典 (京都大学)
シンポジウム II	「Behavior: 自殺予防介入」	「うつ病の最新疫学と臨床」	「年齢・生活と行動の関係」	「成人を含めた発達障害」	「認知症のターミナルケア」
座長	高橋清久 (精神神経科学 振興財団)	中村 純 (産業医科大学) 高橋清久 (精神神経科学 振興財団)	前田 潔 (神戸学院大学) 武田雅俊 (大阪大学)	小山 司 (大谷地病院) 中村 純 (産業医科大学)	前田 潔 (神戸学院大学) 武田雅俊 (大阪大学)
演者	大野 裕 (慶應義塾大学) 中村 純 (産業医科大学) 本橋 豊 (秋田大学)	加藤 敏 (自治医科大学) 中込和幸 (鳥取大学) 和田健二 (鳥取大学) 清水徹男 (秋田大学)	岡田 俊 (名古屋大学) 加藤進昌 (昭和大学) 内山 真 (日本大学) 朝田 隆 (筑波大学)	金生由紀子 (東京大学) 岡田 俊 (名古屋大学) 東田陽博 (金沢大学) 本田秀夫 (山梨県立こころ の発達総合支援センター)	旭 俊臣 (旭神経リハビリ 病院) 西川満則 (国立長寿医療研 究センター) 会田薫子 (東京大学) 樋口範雄 (東京大学)
シンポジウム III	「Biology and Drugs: 病態と薬物療法」				
座長	新井平伊 (順天堂大学)				
演者	大久保善朗 (日本医科大学) 古賀良彦 (杏林大学) 樋口輝彦 (国立精神・神経 センター)				

ABC研究会概要 第16回～第20回

	第 16 回 (2014 年)	第 17 回 (2015 年)	第 18 回 (2016 年)	第 19 回 (2017 年)	第 20 回 (2018 年)
当番世話人	新井平伊 (順天堂大学)	武田雅俊 (藍野大学)	中村 純 (北九州古賀病院)	大内尉義 (虎の門病院)	中島健二 (松江医療センター)
開催地	新大阪ワシントンホテル プラザ	新大阪ワシントンホテル プラザ	新大阪ワシントンホテル プラザ	新大阪ワシントンホテル プラザ	新大阪ワシントンホテル プラザ
一般演題	0 題 (シンポのみ)	0 題 (シンポのみ)	0 題 (シンポのみ)	0 題 (シンポのみ)	0 題 (シンポのみ)
シンポジウム I	「うつ病の分類・概念・発 症メカニズム Update」	「統合失調症 Current topics」	「治療予測因子」	「高齢者と向精神薬 Update」	「認知症関連の最新トピック」
座長	新井平伊 (順天堂大学)	高橋清久 (精神・神経科学 振興財団) 大森哲郎 (徳島大学)	高橋清久 (精神・神経科学 振興財団) 鍋島敏隆 (医薬品適正使 用推進機構)	高橋清久 (精神・神経科学 振興財団) 新井平伊 (順天堂大学)	前田 潔 (神戸学院大学) 中島健二 (松江医療センター)
演者	仙波純一 (さいたま市立病院) 大坪天平 (JCHO 東京新宿 メディカルセンター) 森信 繁 (高知大学)	吉川武男 (理化学研究所) 西川 徹 (東京医科歯科大学) 大久保善朗 (日本医科大学) 水野雅文 (東邦大学)	三浦 至 (福島県立医科大) 金子周司 (京都大学) 猿渡淳二 (熊本大学)	中村 純 (北九州古賀病院) 馬場 元 (順天堂大学) 忽滑谷和孝 (東京慈恵会 医科大学) 渡邊博幸 (千葉大学)	二宮利治 (九州大学) 池田 学 (大阪大学) 井上雄一 (東京医科大学睡 眠総合ケアクリニック代々木)
シンポジウム II	「うつ病と生活習慣との関係」	「依存・アルコール使用障 害 Current topics」	「バイオマーカー」	「高齢者を支える医療と健 康寿命の延伸」	「統合失調症患者の生活の 質 (QOL)」
座長	大内尉義 (虎の門病院)	鍋島敏隆 (名城大学) 中村 純 (北九州古賀病院)	武田雅俊 (藍野学院) 中村 純 (北九州古賀病院)	中島健二 (松江医療センター) 前田 潔 (神戸学院大学)	中村 純 (北九州古賀病院) 武田雅俊 (大阪河崎リハビ リテーション大学)
演者	野田光彦 (国立国際医療 研究センター) 寺尾 岳 (大分大学) 真栄里 仁 (久里浜医療センター)	戸田重誠 (金沢大学) 宮田久嗣 (東京慈恵会医 科大学) 和氣浩三 (新生会病院) 樋口 進 (久里浜医療セン ター)	飯高哲也 (名古屋大学) 沼田周助 (徳島大学) 岩田修永 (長崎大学) 大沼 徹 (順天堂大学)	飛松省三 (九州大学) 阿部康二 (岡山大学) 大内尉義 (虎の門病院)	小島居 望 (久留米大学) 新井哲明 (筑波大学) 稲垣 中 (青山学院大学) 鈴木雄太郎 (新潟大学)
シンポジウム III	「世代別の特徴とその治療」				
座長	武田雅俊 (大阪大学)				
演者	傳田健三 (北海道大学) 中山和彦 (東京慈恵会医科 大学) 馬場 元 (順天堂大学)				

III-5. 研究会の記録

第一回ABC研究会では、一般演題として、(1)脳血管慢性低灌流ラットが示す認知・行動・感情障害とその基礎となる脳内変化(岡山大学医学部神経情報学教室 田中健一先生)、(2)Notch3遺伝子V236M変異を有しCADASILと考えられた一家系(鳥取大学医学部精神医学教室 足立芳樹先生)、(3)ニューロステロイドによるストレス反応の抑制効果(名古屋大学医学部薬剤部 永井拓先生)、(4)強迫の神経心理モデル(大阪大学医学部神経機能医学教室 西川隆先生)のご発表をいただいた。いずれの発表も20年前の精神神経薬理学領域で多くの研究者の

関心を集めていたトピックスであった。そして、国立精神神経センター総長高橋清久先生による特別講演「高齢者の生体リズム障害-その基礎と臨床-」を拝聴した。このような質の高い講演内容は、本研究会に参加できなかった方にも広く知ってもらいたいとの声が上がリ、その講演内容を雑誌に投稿掲載することとなった。ちょうどこの頃「分子精神医学」雑誌が創刊されたことから、第2回研究会以降の講演内容は、「分子精神医学」第1巻から毎年掲載されている。このような事情で、残念ながら第1回研究会の講演内容だけは掲載されていない。

感情・行動・認知(ABC)研究会 第1回～第20回までの過去演題

「第1回感情・行動・認知研究会」(雑誌「分子精神医学」へは投稿されず)

<一般演題>

- ・脳血流慢性低灌流ラットが示す認知・行動・感情障害とその基盤となる脳内変化
岡山大学医学部神経情報学教室 田中 健一
- ・Notch3遺伝子V236M変異を有し、CADASILと考えられた1家系
鳥取大学医学部精神医学教室 足立 芳樹
- ・ニューロステロイドによるストレス反応の抑制効果
名古屋大学医学部薬剤部 永井 拓
- ・強迫の神経心理モデル
大阪大学医学部神経機能医学教室 西川 隆

<特別講演>

- ・高齢者の生体リズム障害 —その基礎と臨床—
独立行政法人国立精神神経センター 総長 高橋 清久

「第2回感情・行動・認知研究会」(雑誌「分子精神医学」2001年3月号掲載)

- ・炎症性サイトカインの作業記憶障害とそのアラキドン酸カスケードの関与
九州大学大学院薬学研究院薬効解析学 松本 裕司
- ・レビー小体型痴呆脳におけるレビー小体の形成機序の検討～ α -シクリン免疫組織化学を用いて～
横浜市立大学医学部精神医学 丸井 和美
- ・孤発性アルツハイマー病の遺伝学的危険因子～ α -2マクログロブリン遺伝子を中心に～
順天堂大学医学部精神医学 柴田 展人
- ・潜在性脳梗塞を伴ううつ病患者の薬物療法に対する治療反応性
広島大学医学部神経精神医学 山下 英尚
- ・精神症状にフルボキサミンが有効であったCADASILの1例
島根大学医学部脳神経内科 足立 芳樹
- ・フルボキサミンがパーキンソンニズムおよび精神症状に著効した進行性核上性麻痺が疑われた1例
島根医科大学精神医学 宮岡 剛

- ・ Pick病の反復行動に対する選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の効果
大阪大学大学院医学系研究科神経機能医学 正木 慶大

<特別講演>

- ・ From gene to function Studies on transgenic mouse models of neuropsychiatric disease
The Babraham Institute, Cambridge Prof. Piers C. Emson

「第3回感情・行動・認知研究会」(雑誌「分子精神医学」2002年7月号掲載)

- ・ うつ病患者における前頭葉課題遂行中の脳機能評価—fMRIを用いて—
広島大学大学院精神神経医科学 上田 一貴
- ・ 記銘力障害で発症し一側優位の失行が顕著化した進行性痴呆症の一例
鳥取大学医学部 脳神経内科 和田 健二
- ・ 痴呆症患者におけるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子多型の検討
鳥取大学医学部 脳神経内科 古和 久典
- ・ カンナビノイドによる異常行動におけるアラキドン酸カスケードの関与
—分裂症の陰性症状もであるとしての可能性—
九州大学大学院薬学研究院薬効解析学 教授 山本 経之
- ・ 遺伝子改変マウスを用いたアルツハイマー病発症機構の解析
山梨医科大学精神神経医学講座 玉置 寿男
- ・ アルツハイマー病の行動・精神症状に対する薬物療法の実際と問題点
大阪大学大学院医学系研究科ポストゲノム疾患解析学(精神医学) 池尻 義隆
- ・ 初回脳梗塞患者の知的機能の長期予後に関する検討
国立循環器病センター内科脳血管部門 大江 洋史
- ・ Apolipoprotein E ; a two - sided coin
Center for Human and Clinical Genetics, Leiden University Rune R. Frants
- ・ 左側頭葉内にクモ膜嚢胞を伴い、著しい脳萎縮を認めた前頭側頭型痴呆の一例
神戸大学大学院医学研究科精神神経科分野 宮軒 将
- ・ 情動ストレスと海馬神経細胞可塑性の変化
山梨医科大学精神神経医学 工藤耕太郎

「第4回感情・行動・認知研究会」(雑誌「分子精神医学」2003年1月号掲載)

- ・ 新規老化促進モデルマウス, klotho遺伝子変異マウスの認知障害
名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・附属病院薬剤部 永井 拓
- ・ カンナビノイドによる作業記憶障害におけるアラキドン酸カスケード/プロスタノイド受容体の関与
九州大学大学院薬学研究院薬効解析学 山本 経之
- ・ パロキセチンとフルボキサミンのマウスにおける抗コリン作用の比較
明治製菓株式会社薬品総合研究所 小野沢 要
- ・ アルツハイマー病脳で減少しているgrowth inhibitory factor (GIF) の加齢にともなう変化
岡山大学大学院医歯学総合研究科脳神経制御学講座神経情報学 浅沼 幹人
- ・ 新しい回想法
国立療養所中部病院内科 遠藤 英俊
- ・ 精神症状をくり返したカルバミルリン酸合成酵素I欠損症の一例
鳥取大学医学部 脳神経内科 涌谷 陽介
- ・ 高齢者専門病院におけるBPSDの検討
順天堂大学医学部附属 順天堂浦安病院メンタルクリニック 一宮 洋介

- ・もの忘れ外来受診例の神経心理学的評価とBPSD

島根医科大学精神医学講座 前田 孝弘

- ・フルボキサミンがBPSDに有効であった痴呆症例をめぐって

横浜市立大学医学部精神医学 小田原俊成

- ・前頭側頭葉変性症におけるBPSDの薬物治療

大阪大学大学院ポストゲノム疾患解析学講座精神医学 西川 隆

「第5回感情・行動・認知研究会」(雑誌「分子精神医学」2004年1月号掲載)

<一般演題>

- ・統合失調症様モデル動物とNMDA受容体シグナル伝達系

名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・附属病院薬剤部 野田 幸裕

- ・進行性の精神症状・痴呆・運動失調を呈し、PrP遺伝子M232R変異を認めた1例

鳥取大学医学部脳神経内科 今村 恵子

- ・シャルル・ボネ症候群, 音楽性幻聴例のMEG解析

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 山本 雅清

- ・特発性正常圧水頭症軽症例の認知機能障害

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 数井 裕光

- ・高齢者脳梗塞の発症における脱水の関与

東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座 山口 潔

- ・クモ膜下出血術後に出現した口唇傾向に対してSSRIが著効した1症例

兵庫県災害医療センター救急部 清水光太郎

<シンポ:感情・行動・認知分野における標的分子 –新しい治療法へ向けてのアプローチ–>

- ・アミロイドカスケードをふまえたアルツハイマー病の治療戦略

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 工藤 喬

- ・免疫抑制薬から神経保護薬へ—タクロリムスの新展開—

就実大学薬学部医療薬学科・薬学治療学 田中 健一

- ・動物モデルを用いた気分障害標的遺伝子探索

理化学研究所 脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム 吉川 武男

- ・情動関連分子としてのFynチロシンキナーゼ欠失マウスの行動解析を通じて—

専修大学文学部心理学科 廣中 直行

<特別講演>

- ・進行・終末期がん患者の精神症状

国立がんセンター研究所支所精神腫瘍学研究部 国立がんセンター東病院精神科 明智 龍男

「第6回感情・行動・認知研究会」(雑誌「分子精神医学」2005年4月号掲載)

- ・PTSD患者における再体験症状のPETによる検討

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 徳永 博正

- ・脳血管性うつ病の予後に関連する要因についての研究

広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学 山下 英尚

- ・覚せい剤メタンフェタミンへの渴望(craving)の再燃における脳内カンナビノイドシステムの関与

九州大学大学院薬学研究院薬効解析学 教授 山本 経之

- ・てんかん症候群分類と利き手側性化の関連について

九州大学大学院医学研究院精神病態医学 平野 昭吾

- ・統合失調症候補遺伝子DISC1の機能解析

岡山大学大学院医歯学総合研究科神経情報学 三好 耕

- ・ フェンシクリジン連続投与マウスに認められる認知障害の分子機構
名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・附属病院薬剤部 毛利 彰宏
- ・ 社会不安障害の診断と治療—治験実施施設における臨床経験より—
国立病院機構菊池病院 臨床研究部長 原井 宏明
- ・ 緊張病症状候群を示したレビー小体病事例
神戸大学大学院医学系研究科精神神経科学分野 長岡研太郎
- ・ ショウジョウバエPDモデルの神経毒性を緩和するチオレドキシンの効果
東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座 梅田 祐美
- ・ 双極性障害の分子病態
理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム チームリーダー 加藤 忠史

「第7回感情・行動・認知研究会」（雑誌「分子精神医学」2006年4月号掲載）

<一般演題>

- ・ 錯書，発語量の低下を認めた筋萎縮性側索硬化症の一部検例
鳥取大学医学部脳神経内科 深田 育代
- ・ アスペルガー障害における運動観察時の事象関連脱同期の検討
—MEGの空間フィルタ解析を用いたmirror neuron systemの研究—
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 補永 栄子
- ・ Bayer ADL質問票による認知症重症度評価
東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座 亀山 祐美
- ・ うつ病における認知に関する研究
順天堂大学精神医学教室 前嶋 仁
- ・ Features of olfactory bulbectomized rat model of depression and effects of sigma₁ receptor agonist
名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・附属病院薬剤部 王 大勇

<うつ病と地方の合併症例を考える>

- ・ 疫学：うつ病と痴呆をめぐって
東京慈恵会医科大学附属柏病院精神神経科 笠原 洋勇
- ・ 鑑別：症状特徴から診たうつと痴呆の鑑別
島根大学医学部精神医学講座 教授 堀口 淳
- ・ 生物学的基礎：うつ病と認知症の分子生物学的基盤
大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座 助教授 工藤 喬
- ・ 治療・予後：鑑別困難な症例に対する初期治療とその対応
香川大学医学部精神神経医学講座 教授 中村 祐

<特別講演>

- ・ 痴呆性疾患の遺伝因子と脳病理所見の関連研究
愛媛大学医学部環境遺伝学 講師 山懸 英久
- ・ 精神神経疾患の遺伝子的背景
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科精神機能病学分野 教授 佐野 輝

「第8回感情・行動・認知研究会」（雑誌「分子精神医学」2007年4月号掲載）

<一般演題>

- ・ 脳内エンドカンナビノイドの異常性にもとづくマウスの知的機能障害
長崎国際大学薬学部薬理学教室 教授 山本 経之
- ・ アミロイド代謝異常と認知機能障害
名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学講座 毛利 彰宏

- ・地域在住高齢者における高次生活機能，気分と食品摂取頻度との関係
東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座 山口 潔
- ・Orthochromatic leukodystrophy with pigmented cellsの一部検例
鳥取大学脳神経内科 今村 恵子
- ・多彩な高次脳機能障害を呈したNasu-Hakola病の一例
大阪大学医学部精神科 吉田 哲彦
- ・老年期うつ病における寛解1年以内の脳機能低下—functional MRIによる検討—
広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学 高見 浩
- <認知症の治療と長期ケア>
- ・認知症予防とうつ病との関連性—特に脳血管性うつ病との関連について—
広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学 山下 英尚
- ・FTLD等の認知症周辺症状のマネジメント
愛媛大学大学院医学系研究科脳とこころの医学 助教授 池田 学
- ・若年性認知症という残された課題
筑波大学臨床医学系精神医学 教授 朝田 隆
- ・アルツハイマー病の薬物による治療の新しい話題と非薬物療法プラス長期ケアについて
国立長寿医療センター病院精神科 行動・心理療法科 医長 服部 英幸
- <認知症疾患に関する画像診断の最新の進歩>
- ・認知症の画像診断最前線—SPECTやPETにより発症前診断の可能性が拓ける—
東京大学医学部附属病院 放射線科 助教授 百瀬 敏光
- <アルツハイマー病の予防・治療法の開発(ワクチン)>
- ・アルツハイマー病のワクチン療法
国立長寿医療センター研究所 所長 田平 武

「第9回 感情・行動・認知研究会」(雑誌「分子精神医学」2008年4月号掲載)

<一般演題>

- ・パーキンソン病の治療経過中に精神病症状をきたした患者の治療に関する一考察
愛知県立城山病院精神科/名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 羽瀨知可子
- ・神経疾患における123I-MIBG心筋シンチグラフィの臨床的意義について
鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門 北山 通朗
- ・ナルコレプシーの原因ペプチドである髄液オレキシン測定にまつわる最近の知見
秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野 准教授 神林 崇
- ・プレセニンγセクレターゼによる切断の多様性とその変化について
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 田上 真次
- ・GDNFおよびTNF- α 誘導剤が薬物依存症治療薬になりうる
名城大学大学院薬学研究科薬品作用学 丹羽 美苗

<認知症の疫学>

- ・地域におけるMCI高齢者の早期発見と対処：大崎一田尻プロジェクト
東北大学高齢者高次脳医学寄附講座 教授 目黒 謙一
- ・地域縦断臨床研究
筑波大学精神病態医学 教授 朝田 隆
- ・久山町研究
九州大学大学院医学研究院社会環境医学講座環境医学分野 教授 清原 裕

<神経画像の話題>

- ・ PET
独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究グループ 樋口 真人
- ・ 脳機能画像から認知症を考える
京都大学大学院医学研究科高次脳機能総合センター 教授 福山 秀直
- ・ アミロイドイメージング
東北大学大学院医学系研究科・医学部生体機能学講座機能薬理学分野 助手 岡村 信行
- ・ PIB
大阪市立大学老年科・神経内科 嶋田 裕之
- ・ J-ADNI
東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 教授 岩坪 威

「第10回感情・行動・認知研究会」(雑誌「分子精神医学」2009年4月号掲載)

<分子ストレスと精神神経疾患>

- ・ 酸化ストレスと老化による認識機能不全とその抑制
芝浦工業大学・生命科学科生化学研究室 教授 浦野 四郎
- ・ 小胞体ストレス—小胞体ストレスから回避する化合物の探索
宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野 教授 今泉 和則
- ・ NOストレスによる神経変性疾患発症機構
北海道大学大学院薬学研究科院医療薬学分野薬理学研究室 准教授 上原 孝
- ・ A β ストレスとミクログリア
京都薬科大学病態生理学教室 准教授 北村 佳久

<『きれいな』脳>

- ・ 攻撃性の精神薬理学
さいたま市立病院精神科 部長 仙波 純一
- ・ アスペルガー障害における解離
名古屋大学発達心理精神科学教育研究センター 准教授 野邑 健二
- ・ トレット障害—強迫性と衝動性
東京大学病院こころの発達診療部 准教授 金生由紀子
- ・ うつ病と解離
自治医科大学精神医学教室 教授 阿部 隆明

<うつ病の感情・行動・認知>

- ・ 単極性うつ病と双極性うつ病はどう違うのか
九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野 教授 神庭 重信
- ・ うつ病の生物学的マーカー
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報総合医学講座
精神医学分野 教授 大森 哲郎
- ・ エピジェネティクス
理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム チームリーダー 加藤 忠史

「第11回感情・行動・認知研究会」(雑誌「分子精神医学」2010年7月号掲載)

<Affection and Cognition: 最近の臨床的特徴>

- ・ 若い世代のうつ病—新型うつ病と軽症双極性障害
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院精神科 大前 晋

- ・女性の更年期とうつ病
東京女子医科大学附属女性生涯健康センター 所長 加茂登志子
 - ・高齢者のうつ病—認知症との関係も含めて
順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 馬場 元
- < Behavior: 自殺予防介入 >
- ・自殺対策のための戦略研究から学んだこと
慶應義塾大学保健管理センター 教授 大野 裕
 - ・産業現場における自殺対策
産業医科大学医学部精神医学教室 教授 中村 純
 - ・自殺率低下につながった秋田県での自殺予防の取り組み
秋田大学大学院医学系研究科公衆衛生学講座 教授 本橋 豊
- < Biology and Drugs: 病態と薬物療法 >
- ・脳機能画像からみたうつ病の病態と薬物療法
日本医科大学精神医学教室 主任教授 大久保善朗
 - ・抗うつ薬の現状と展望
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 総長 樋口 輝彦

「第12回感情・行動・認知研究会」（雑誌「分子精神医学」2011年7月号掲載）

< 高齢者うつ病と認知症 >

- ・ Overview
鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野 教授 中島 健二
- ・軽度認知機能障害とうつ
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 准教授 工藤 喬
- ・アルツハイマー病におけるうつ
昭和大学医学部精神医学教室 教授 三村 將
- ・前頭側頭葉変性症(FTLD)と“うつ”
熊本大学大学院生命科学研究部脳機能病態学分野 教授 池田 学
- ・脳卒中とうつ病—Post-stroke Depression
日本医科大学千葉北総病院メンタルヘルス科 准教授 木村 真人
- ・パーキンソン病におけるうつ
岡山旭東病院神経内科 主任医長 柏原 健一

< うつ病の最新疫学と臨床 >

- ・うつ病・うつ状態の今日的分類
自治医科大学精神医学教室 教授 加藤 敏
- ・うつ病の認知機能とNIRS・脳機能画像
鳥取大学医学部脳神経医科学講座精神行動医学分野 教授 中込 和幸
- ・地域住民におけるうつに関する調査
鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野 講師 和田 健二
- ・うつ病の症状としての睡眠障害
秋田大学大学院医学系研究科病態制御医学系精神科学講座 教授 清水 徹男

第13回「感情・行動・認知(ABC)研究会」（雑誌「分子精神医学」2012年7月号掲載）

< 認知行動療法・思考が行動に及ぼす影響 >

- ・思考が行動に及ぼす影響と認知行動療法
鳴門教育大学基礎・臨床系教育部 教授 井上 和臣

- ・気分障害・不安障害における行動一特に行動療法における薬物併用の意義と注意点一
兵庫医科大学精神科神経科講座 主任教授 松永 寿人
- ・不安障害の認知行動療法の生物学的側面
千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学 教授 清水 栄司
- ・認知療法・認知行動療法の実際
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター認知行動療法センター センター長 大野 裕
- <年齢・生活と行動の関係>
- ・児童・思春期のうつ病と行動上の問題
名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療科 講師 岡田 俊
- ・アスペルガー症候群における行動の異常
昭和大学医学部精神医学教室 教授 加藤 進昌
- ・生活習慣および行動と睡眠障害
日本大学医学部精神医学系 主任教授 内山 真
- ・老年期における行動の異常
筑波大学臨床医学系精神医学 教授 朝田 隆

第14回「感情・行動・認知（ABC）研究会」（雑誌「分子精神医学」2013年4月号掲載）

<自殺予防対策の現状>

- ・北里大学病院救命救急センターに搬送された向精神薬の過量服薬による
自殺関連行動についての研究
北里大学医学部中毒・心身総合救急医学 特任教授 上條 吉人
- ・救命救急センターにおける自殺未遂者対応の現状と課題
横浜市立大学附属市民総合医療センター 病院長/横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門
主任教授 平安 良雄
- ・今後の自殺対策のあり方
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター認知行動療法 センター長 大野 裕
- ・自殺総合対策大綱の改訂にみる精神保健の役割について
国立精神・神経医療研究センター精神薬理研究部 部長 山田 光彦

<成人を含めた発達障害>

- ・チック，強迫からみた発達障害
東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻統合脳医学講座こころの発達医学分野
准教授 金生由紀子
- ・成人期ADHDの薬物療法と生物学的背景
名古屋大学医学部附属病院 親と子どもの心療科 講師 岡田 俊
- ・脳オキシトシン分泌制御，CD38の一塩基多型と自閉症の社会性障害の関連
金沢大学子どものこころの発達研究センター 特任教授 東田 陽博
- ・自閉症スペクトラムの臨床研究一歴史の概観および一般精神医学への寄与一
山梨県立こころの発達総合支援センター 所長 本田 秀夫

第15回「感情・行動・認知（ABC）研究会」（雑誌「分子精神医学」2014年7月号掲載）

<認知症と生活習慣病>

- ・認知症と生活習慣病一高血圧の観点から一
金沢医科大学高齢医学科 主任教授 森本 茂人
- ・認知症と生活習慣病一睡眠障害の観点から一
秋田大学大学院医学系研究科病態制御医学系精神科学講座 教授 清水 徹男

- ・ 認知症と生活習慣病—糖尿病・メタボリックシンドロームの観点から—
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学老年・腎臓内科学 准教授 里 直行
 - ・ 認知症と生活習慣病—脂質異常症の観点から—
京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 教授 荒井 秀典
- < 認知症のターミナルケア >
- ・ 認知症と終末期をどうとらえるか
旭神経内科リハビリテーション病院 院長 旭 俊臣
 - ・ 認知症の終末期における End-Of-Life Care
国立長寿医療研究センター緩和ケア診療部 西川 満則
 - ・ 認知症の終末期における人工的水分・栄養補給法の考え方
上廣死生学・応用倫理講座 特任准教授 会田 薫子
 - ・ 認知症の終末期ケアに関する法的側面
東京大学大学院法学政治学研究科綜合法政専攻 教授 樋口 範雄

第16回「感情・行動・認知（ABC）研究会」（雑誌「分子精神医学」2015年7月号掲載）

< うつ病の分類・概念・発症メカニズム Update >

- ・ DSMおよびICDの新分類について—DSM - 5とICD - 11ドラフトにおけるうつ病の分類—
さいたま市立病院精神科 部長 仙波 純一
- ・ 双極スペクトラムと現代型うつ病
JCHO 東京新宿メディカルセンター(旧東京厚生年金病院)精神科・心療内科 主任部長 大坪 天平
- ・ 脳由来神経栄養因子とシナプス可塑性からみたうつ病の病態メカニズム
—難治性うつ病のメカニズムに着目して—
高知大学医学部神経精神科学教室 教授 森信 繁

< うつ病と生活習慣病との関係 >

- ・ 糖尿病とうつ病との関係
国立国際医療研究センター 糖尿病研究部長 野田 光彦
- ・ うつ病と、睡眠障害や気質・行動パターンとの関連
大分大学医学部 精神神経医学講座 教授 寺尾 岳
- ・ アルコール多飲との関係
久里浜医療センター 教育情報部長 真栄里 仁

< 世代別の特徴とその治療 >

- ・ 児童・思春期のうつ病—発達障害の視点から—
北海道大学大学院 保健科学研究院生活機能学分野 教授 傳田 健三
- ・ 女性のうつ病
東京慈恵会医科大学精神医学講座 主任教授 中山 和彦
- ・ 初老期・老年期のうつ病
順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学 准教授 馬場 元

第17回「感情・行動・認知（ABC）研究会」（雑誌「分子精神医学」2016年7月号掲載）

< 統合失調症Current topics >

- ・ iPSC 細胞を用いた統合失調症特殊例の分子病態解析
理化学研究所 脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム チームリーダー 吉川 武男
- ・ グルタミン酸受容体機能制御による統合失調症の新規治療法の検討
東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野 教授 西川 徹

- ・高齢者における幻覚妄想症状とドパミントランスポーターイメージング
日本医科大学精神医学教室 主任教授 大久保善朗
- ・東邦大学における地域連携活動
東邦大学医学部精神神経医学講座 教授 水野 雅文
- <依存・アルコール使用障害Current topics>
- ・依存症の生物学的メカニズム
金沢大学附属病院神経科精神科 講師 戸田 重誠
- ・依存症に対する薬物療法—欲求の構造と神経学的機序—
東京慈恵会医科大学精神医学講座 教授 宮田 久嗣
- ・アルコール使用障害の診断と治療
医療法人和気会新生会病院 院長 和氣 浩三
- ・アルコール健康障害対策基本法：制定の背景と基本計画について
独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター 院長 樋口 進

第18回「感情・行動・認知（ABC）研究会」（雑誌「分子精神医学」2017年7月号掲載）

<治療予測因子>

- ・抗精神病薬の反応性・副作用に影響を与える予測因子
福島県立医科大学医学部神経精神医学講座 准教授 三浦 至
- ・クエチアピンによる高血糖のビタミンDによる軽減
京都大学大学院薬学研究科生体機能解析学分野 教授 金子 周司
- ・Glutathione S-transferase に着目した統合失調症患者の肥満やメタボリック症候群の遺伝的予測因子の検討
熊本大学大学院生命科学研究部薬物治療学分野 准教授 猿渡 淳二

<バイオマーカー>

- ・安静時fMRIによる自閉スペクトラム症の評価
名古屋大学大学院医学系研究科作業療法学講座 教授 飯高 哲也
- ・血液のDNAメチル化に注目したうつ病の生物学的指標の探索
徳島大学病院精神科神経科 講師 沼田 周助
- ・孤発性アルツハイマー病アミロイド蓄積の原因に即した治療薬と診断用バイオマーカーの開発
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科ゲノム創薬学研究室 教授 岩田 修永
- ・カルボニルストレスの終末糖化産物ペントシジンとそれを防御するビタミンB6の変化
順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学 先任准教授 大沼 徹

第19回「感情・行動・認知（ABC）研究会」（雑誌「分子精神医学」2018年7月号掲載）

<高齢者と向精神薬Update>

- ・高齢者と向精神薬—老年医学の現場から学んだ課題—
社会医療法人北九州病院北九州古賀病院 院長 中村 純
- ・高齢者と抗うつ薬
順天堂大学医学部 精神医学講座・同大学大学院医学研究科 精神・行動科学 先任准教授
順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 副診療部長 馬場 元
- ・高齢者における非定型抗精神病薬との付き合い方
東京慈恵会医科大学附属柏病院精神神経科 教授 忽滑谷和孝
- ・抗コリン薬のさじ加減
千葉大学社会精神保健教育研究センター治療・社会復帰支援研究部門 特任教授
医療法人学会 木村病院 院長 渡邊 博幸

<高齢者を支える医療と健康寿命の延伸>

- ・ 認知症の電気生理学的早期診断バイオマーカー
九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理学 教授 飛松 省三
- ・ 超高齢化社会における認知症の新しい病態と根本治療薬の展望
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 教授 阿部 康二
- ・ 健康長寿社会の構築に向けて：フレイルとサルコペニアを中心に
国家公務員共済組合連合会虎の門病院 院長 大内 尉義

第20回「感情・行動・認知（ABC）研究会」（雑誌「分子精神医学」2019年7月号掲載）

<認知症関連の最新トピック>

- ・ 我が国における認知症の疫学研究：久山町研究
九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野 教授 二宮 利治
- ・ 前頭側頭葉変性症、タウオパチー(進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症)における行動障害と精神症状
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 教授 池田 学
- ・ 認知症と睡眠の関係
東京医科大学 睡眠学講座 教授/睡眠総合ケアクリニック代々木 理事長 井上 雄一

<統合失調症患者のQOL>

- ・ 統合失調症と睡眠障害
久留米大学医学部神経精神医学講座 講師 小鳥居 望
- ・ 高齢者の統合失調様症状の器質的背景
筑波大学附属病院精神神経科 教授 新井 哲明
- ・ 真のエンドポイント(true endpoint)から見た統合失調症薬物治療
ー死亡リスクと健康関連QOLー
青山学院大学教育人間科学部教育学科 教授/青山学院大学保健管理センター 副所長 稲垣 中
- ・ 生活の場を考慮した統合失調症患者の身体リスクへの対応
～日本精神科病院協会・日本臨床精神神経薬理学会合同プロジェクトの結果より～
医療法人敬愛会末広橋病院 理事長/新潟大学医歯学総合病院精神科 特任教授 鈴木雄太郎

IV. うつ病と抗うつ薬の推移

IV-1. 障害調整生命年(Disability Adjusted Life Year: DALY) から見たうつ病

それぞれの時代と社会の動向に応じて疾患構造は変化する。保健医療政策は、疾患の患者数、罹病期間、社会的損失などの評価に基づいて立案される。近年は、外傷・感染症のように外的要因により発症し比較的短期間に治癒する疾患よりも、精神疾患・悪性腫瘍・生活習慣病を含む慢性に経過する疾患の重要性が指摘されるようになった。これに対応して、保健医療政策の基礎となる資料についても、死因別死亡率などで示される疾病構造のデータよりは、死因とはならないが健康上の問題として大きな社会的損失を生じうる慢性疾患を含んだデータに基づいた資料が利用されるようになった。このような指標として障害調整生命年(Disability Adjusted Life Year: DALY) が用いられている。DALYは障害発生数と死亡数、障害発生または死亡の年齢、障害罹患期間、障害の重さによって規定される指標であり、早死による損失生存年数と障害による損失生存年数とを足し合わせて算出される。

2010年に公表されたWHO資料から、DALY値による損失生存年数の大きな疾患を見ると、うつ病は、我が国だけでなくOECD諸国を通じて最大のDALY値を呈する疾患である。

わが国においてうつ病のDALY値が最大となったのはつい最近(2004年以降) のことであり、以前は脳血管障害が第一位であった。うつ病のDALY値の増加は、主として患者数の増加によると考えられるが、うつ病のDALY値とGDPで見た各国の経済力との相関を見ると、興味深い事実に気づく。うつ病・躁うつ病による健康損失の絶対水準(人口10万人当たりの損失年数)とGDPとの相関は見られない。うつ病・躁うつ病による社会的損失の大きな国として、ブラジル、米国、インド、バングラデシュ、チリなどがあるが、その中には経済的に豊かな国もあれば貧しい国もある。日本は豊かな国に属するが、うつ病による社会的損失は最少の水準にある。豊かな国であっても米国やフィン

ランドのようにうつ病による社会的損失が大きな国もあれば、日本やギリシャのようにうつによる損失の小さい国もある。ところが、うつ病・躁うつ病による損失が全ての原因による寿命・健康の損失全体に占める比率を縦軸にGDPを横軸にプロットしてみると、両者の間に明らかな相関が浮かび上がってくる。感染症を中心とした身体疾患については、その国の経済が発展し所得が向上するにつれて、低栄養状態が改善され、上下水道などの公衆衛生が発達し、医療へのアクセスが向上して、寿命・健康損失が改善される。それに対して、うつ病・躁うつ病は、経済発展に比例してその対応が改善されるというものではなく、経済発展によって、うつ病・躁うつ病によるDALY値の疾患・傷害全体に占める比率はむしろ高まっていくものと考えられる。

IV-2. うつ病患者数の増加

厚生労働省により3年ごとに全国の医療施設に対して行われている患者調査により、気分障害(F30-F39)と診断された患者数は、1996年に43.3万人、1999年には44.1万人とほぼ横ばいであったが、その後、2002年には71.1万人、2005年には92.4万人、2008年には104.1万人と9年間で2.4倍に増加した。我が国においては、それまで一定であったうつ病・躁うつ病患者数が、21世紀に入ると共に明らかな増加傾向に転じている。その内訳をみると、躁うつ病や気分変調症の増加はさほど見られないが、うつ病の患者数の増加が特徴である。

うつ病・躁うつ病の患者数を男女別にみると、男性より女性の方が1.7倍と多く、年齢別にみても、いずれの年齢層でも女性が男性を上回っている。男性は40歳代が最も多く、30歳代がこれに続く。女性では60歳代、70歳代が多い。女性では高齢者にうつ病・躁うつ病の患者が多いことが特徴的である。

うつ病・躁うつ病患者数が増加した1999年から2008年にかけての男女・年齢別の増加数を見ると、男女とも30歳代の増加が最も多い。若い世代のうつ病の

増加は社会経済的に大きな問題であり、就労人口に対するうつ病対策の必要性がこのような数値からも示唆される。

IV-3. うつ病増加の背景

わが国の精神医学は伝統的にドイツ精神医学の影響を受けてきたが、ドイツ精神医学の診断体系では、うつ病を大きく内因性、神経症性、反応性に区分してきた。内因性うつ病は、外因とは無関係に内因により発症するうつ病であり、周期的に再発を繰り返し、その症状は重症であり、抗うつ剤による治療が必要となる。神経症性うつ病は、もともと神経質の性格傾向を持つ人が、些細な外因に誘発されてうつ病を発症するものを言う。うつ病になり易い素因を有している人が、大部分の人には負担とならないような些細なことでうつ病を発症するものであり、その治療には精神療法的なアプローチが必要となる。反応性うつ病は、内因とは無関係に強力な外因に遭遇した際に発症するうつ病のことであり、このような強いストレスに晒されたら多くの人がうつ病を発症すると考えられるほど強い外因がその原因であり、その治療には発症の原因となった外因を調整して取り除くことが最も有用と考えられてきた。

伝統的な精神医学が取ってきたこのよううつ病の区分は、うつ病患者脳内の病態を実際に診て診断するものではなく、診察者の主観的判断による部分が多いことから、1980年代からわが国の精神医学においては、米国精神医学会によるDSM-3、あるいはDSM-4の診断基準が広く使用されるようになった。DSMの診断体系は、診察者の主観的な判断をできる限り排除して客観的な診断を下すことを目的とした操作的診断体系である。DSMの導入は、うつ病の客観的な診断を可能にした反面、うつ病の発症原因についての関心を失わせることともなった。DSM-4による大うつ病エピソードは、(1)抑うつ気分、(2)興味・喜びの喪失、(3)体重と食欲減退(増加)、(4)不眠(睡眠過多)、(5)精神運動性の焦燥・制止、(6)易疲労性、(7)無価値観・罪責感、(8)注意集中・決断の困難、(9)死についての反復思考の9項目のうち5項目以上((1)または(2)のいずれかは必須)が二週間以上持続して認められる場

合に大うつ病エピソードと診断するという取り決めである。DSMに歩調を合わせてICD-10の診断基準も操作的な診断体系となった。気分障害(F3)は、躁病エピソード(F30)、双極性障害(F31)、うつ病エピソード(F32)、反復性うつ病性障害(F33)、持続性気分障害(F34)に区分されている。このような操作的な診断基準の採用により、うつ病の診断法が大きく変化したことは、うつ病患者数に大きな影響を与えることとなり、またうつ病の理解にも大きな変化をもたらすこととなった。

IV-4. 抗うつ薬の変化

精神医療の臨床では1950年代後半から抗うつ薬が使用されてきた。第一世代の抗うつ剤はイミプラミン(1959年)、アミトリプチリン(1961年)などの三環系抗うつ剤であり、第二世代の四環系抗うつ薬とともに広くうつ病患者に使用され、臨床的にも大きな有用性が認められてきた。しかしながら、抗うつ薬の効果発現までに10-14日間を要すること、抗うつ薬に多くの副作用があることは大きな問題であった。三環系あるいは四環系の抗うつ薬には、抗コリン作用による口渇、便秘、眠気、低血圧などの副作用がほぼ必発であり、このような副作用を伴う抗うつ剤は、その効果と副作用のバランスを考えた場合には、重症のうつ病患者でないと使用できないという状況が続いていた。

このよううつ病患者に対する薬物療法は、SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor) の導入により大きく変化した。わが国においてはフルボキサミン(1999年)を嚆矢として、いくつかのSSRI、SNRI (Serotonin Noradrenaline Specific Re-uptake Inhibitor)、NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant) に分類される抗うつ薬が開発されている。2019年の時点で、SSRIとしてフルボキサミン(1999年、デプロメール®、ルボックス®)、パロキセチン(2000年、パキシル®)、セルトラリン(2006年、ジェイゾロフト®)、エスシタロプラム(2011年、レクサプロ®)の4剤、SNRIとしてミルナシプラン(2000年、トレドミン®)、デュロキセチン(2010年、サインバルタ®)、ベンラファキシン(2018年、イフェクサーSR®)の3剤、NaSSAとしてミルタザピン(2009年、リフレックス®、レメロン®)が

上市されている。SSRI、SNRIあるいはNaSSAは、うつ病に対する抗うつ効果そのものの切れ味というよりは、その副作用が大幅に軽減されたという面においての貢献が大きかった。第一世代および第二世代の抗うつ薬は、その副作用のために専門医でなければ使えない薬物であったが、SSRI、SNRIあるいはNaSSAは、その副作用が大幅に軽減されており、使用しやすい薬物である。以前には薬物療法の対象となりえなかった軽症のうつ病患者に対しても広く薬物療法がおこなわれるようになった。別の言葉で言うと、SSRI、SNRIあるいはNaSSAなどの新しい抗うつ薬の使用とあいまってうつ病患者数が増加している側面もある。

IV-5. 社会の変化と現代型うつ病

わが国の社会構造は経済成長と共に大きく変化してきた。敗戦のどん底から、朝鮮特需を経て高度経済成長期（1955-1973年）を迎え、1968年には我が国の国民総生産（GNP）は世界第二位となった。その後の安定成長期は1991年のバブル崩壊とともに終了し、それ以降の日本経済は、失われた十年（1991-2001年）あるいは失われた二十年とも呼ばれている。このような経済的局面を経過しながら、わの平均寿命は世界のトップレベルにまで延長し、世界最低レベルの出生率とあいまって少子超高齢社会を形成している。このような社会の構造・経済の変化は、うつ病の病態にも大きな影響を与えている。

現在、日本人の多くの人が第三次、第四次産業に従事している。日本の会社には、時として日本独自ともいわれるような労働環境がある。残業時間一つを見ても日本の会社では残業が当たり前ともいような勤務状況になっており、世界でもずば抜けて残業者の割合が多い。このようなことから一カ月に百時間以上の残業はメンタルヘルスへの影響があるとして労働災害の認定についての見直しが行われた。労働者健康状況調査（平成19年）によると、「仕事や職業生活に関して強い不安、悩み、ストレスがあるとする労働者」の割合は約58%に上り、また、「過去1年間にメンタルヘルス上の理由により連続1か月以上休業又退職した労働者がいる事業場」の割合は約8%であった。こうした

状況の中で、精神障害等による労災請求件数は、平成17年度の656件から平成21年度は1,136件へと増加し、労災支給決定件数は平成17年度の127件から平成21年度の234件へと増加している。当然のことながら、このような精神障害に関する労災件数の大部分はうつ病に起因する。

従来からうつ病になり易い病前性格として、テレンバッハの「メランコリー親和型 (Typus melancholicus)」や下田の「執着型」が言われてきた。このような性格を持つ人は、極端に几帳面・まじめで責任感が強く、与えられた仕事に熱心に取り組む人である。バブル崩壊後のリストラ時代（1990年代）にうつ病になった中高年の多くは、こうしたタイプの人たちであったろう。この頃のうつ病者には自責感が強い人が多く、なすすべのない事象に対しても自分のせいと思ひこむ傾向が強く、極端に自分を責めてメランコリー型うつ病に陥った人も多かった。

一方、最近の若年層に増加しているうつ病は、メランコリー型うつ病とはずいぶん異なっている。「逃避型抑うつ」「未熟型うつ病」「ディスチミア親和型うつ病」「現代型うつ病」などと呼ばれるが、これらのうつ病の特徴として、①自己中心的、②他罰的、③低いストレス耐性などが指摘されている。現代型うつ病の患者は、毎朝同じ時間に起きて会社に行くという社会人としての規範をストレスに感じ、それを続けること自体が抑うつの要因になりうる。自己愛とプライドが高いために、意に介さない仕事をさせられたり、上司に注意されたりするだけで抑うつになりうる。さらに、自分に対して自己愛的といえるほど甘く、他罰的傾向が強く、周りを責めることで苛立ちと抑うつを深めていく。秩序を守れず、無気力、逃避的で他罰的という、90年代に多かったメランコリー型うつ病とは、正反対の特徴を持っている。

メランコリー型うつ病の多くは、きちんと休養をとり、服薬や規則正しい生活パターンを回復することにより快方に向かい、認知療法により自責的な考え方やマイナス思考を改めることによりうつ病から回復し、職場に復帰することが可能である。しかし、現代型うつ病者は、もともと無気力で逃避的な考え方を持っており、うつ病に親和性を持っていることから、慢性

化しやすい。現代型うつ病は、メランコリー型うつ病と対比して、DSM-4において「非定型うつ病」に分類されているものに近い。非定型うつ病の特徴として、良いことや楽しいことがあると気分が晴れること、過眠・過食傾向、鉛のような身体の重さ、夕方に調子が悪くなること、対人関係に過敏であることなどが指摘されている。発症年齢が16.8歳とメランコリー型うつ病の発症年齢32.3歳と比較して発症年齢が若いこと、女性に多い（男性の2～3倍）こともその特徴とされている。

V. 高齢者のうつ病

大うつ病は65歳以上高齢者の6%の有病率であり、小うつ病をも含めると15%にも達する。臨床の現場における高齢者うつ病の重要性については、治療可能であること、高齢者うつ病の臨床的な特徴が典型的なうつ病とは異なること、認知症との鑑別が困難な場合があること、アルツハイマー病のリスクとなりうること、血管性要因によるうつ病があることが指摘されている。

V-1. 高齢者うつ病の特徴

うつ病で認められる気分障害は、喜怒哀楽という短い感情ではなく、一定時間持続する気分の変動であり、抑うつ気分・悲哀感の持続を中心症状とする。気分の落ち込みに引き続いて、思考・言動・身体症状が順次現れて、病状の回復と共にこの順に消失する。そして、メランコリア型うつ病では、その本質として精神運動抑制(psychomotor retardation)があり、アネルギア(anergia)、アンヘドニア(anhedonia)、アブリア(abulia)などの症状が観察される。

高齢者のうつ病の特徴として、1.身体合併症を持つ場合が多い、2.環境・心因からの影響が大きい、3.病像が非定型である、4.薬剤の副作用が出やすいことが知られているが、以下に高齢者に多い非定型のうつ病の経過を述べる。

感情・思考の落ち込みがさほど目立たずに、焦燥感のみが前景に出ている場合がある。このような焦燥感はやや容易に自殺につながりうることから注意が必要であり、このようなタイプのうつ病を激越うつ病と呼ぶ。また、高齢者のうつ病では「気分の落ち込み」よりも身体症状を訴えることが多く、仮面うつ病(マスクド・デプレッション)と呼ばれる。高齢になると実際に身体症状を持つことが多いが、高齢者のうつ病では、あまり大きな身体疾患でない場合にも、不安が強く悲観的な考えにとらわれる場合があり、また、身体症状がうつ病を悪化させる要因ともなる。仮性認知症(痴呆)と呼ばれるうつ病は、うつ病により日常生活が維持できなくなり、認知症と間違われる場合をいう。日付や曜日がわからない、朝食の内容が思い出せないなど、記

憶力の低下としか思えない症状が見られるが、記憶検査をしてみると、正常であり、実は、うつ病のために周りのことに興味や関心がなくなってしまったための日常生活の乱れであるといった場合である。一方、認知症の初期症状としてのうつ病がありうることも忘れてはならない。最初、認知症は軽度でうつ病の症状が目立っていたのが、だんだんと認知症の症状のほうが目立ってくるといった場合もある。実際、認知症患者の40%前後(研究によっては50%)にうつ状態が見られると報告されている。

高齢者のうつ病は容易に妄想に発展しやすい。うつ病の三大微小妄想として、罪業・貧困・心気妄想が知られているが、高齢者では妄想発展が多く、極端な場合には、虚無妄想が前景に出るコタール症候群を呈する場合もある(図7)。

図7

高齢者うつ病の特徴

- 1) 身体合併症を持つ場合が多い。
- 2) 環境・心因からの影響が大きい。
- 3) 病像が非定型である。
- 4) 薬剤の副作用が出やすい。

【高齢者うつ病の非定型病像】

タイプ	症状の特徴	心がける対応
激越うつ病	イライラ感・不安が強い	自殺のリスクが高い
仮面うつ病	身体症状が強い	専門医への受診が遅れる
妄想を伴ううつ病	妄想が強い	罪業・貧困・心気妄想への対応
仮性認知症	認知障害が前面に出る	認知症との区別

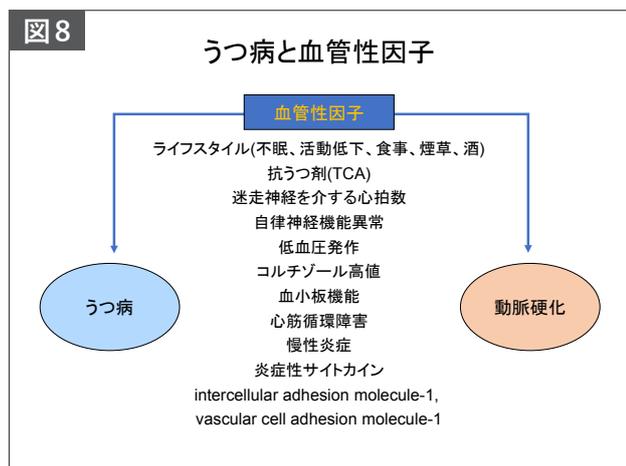
武田雅俊 日老医誌 2010, 47, p.399-402

V-2. 高齢者うつ病の発症要因

高齢者はその人生の中で多くの喪失体験を経験する。健康の喪失(体の機能が衰える)、社会的喪失(退職や子供の独立などでこれまでの社会的役割を失う)、経済的喪失(収入の減少)、人間関係の喪失(配偶者、家族、仲間の死)などの喪失体験はうつ病の誘因となりうる。また、周囲の者も高齢者の元気がなくなるのは当然だとして、病的なものとは考えずにすましてしまいがちであることも留意しなければならない¹⁾。

V-3. 卒中後うつ病と血管性うつ病

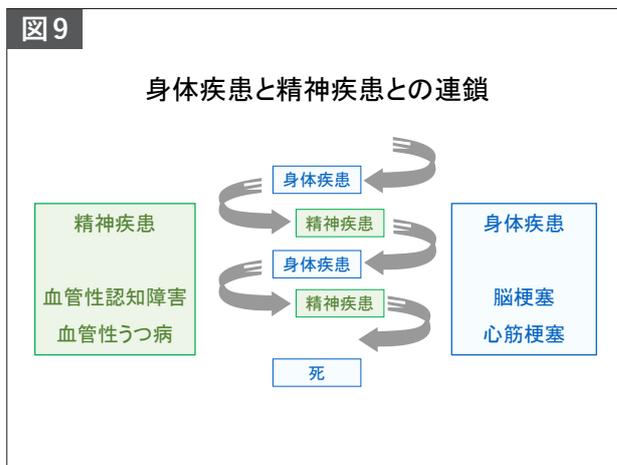
以前から脳卒中に引き続き起こるうつ状態が知られており卒中後うつ病(post stroke depression)と呼ばれていた。卒中後うつ病の有病率は25%-79%と報告によりばらつきが(卒中患者の特徴、脳部位、時期、方法、除外基準などにより異なる)、大うつ病は19.3%、小うつ病は18.5%と報告されている²⁾。その発症機序については、神経生物学的な理解から反応性としての理解までさまざまな議論がなされてきたが、脳卒中患者では整形外科患者よりもうつ病が多いこと³⁾、脳卒中・頸動脈狭窄では末梢血管障害よりうつ病が多いこと⁴⁾、脳卒中と心筋梗塞ではうつ病の頻度は同程度であること⁵⁾などから、両者に共通する因子として、「全身性の血管性因子」によりうつ病が発症すると考えられるようになった(図8)。



高齢発症うつ病では、認知障害、脳内虚血性病変、生活機能障害の低さ、家族内集積の低さ、人格障害の少なさなどが知られており、線条体-前頭葉と脳質周囲の白質病変(MRIのT2増強)やwhite matter hyperintensity (WMH) が特徴的に認められること、脳画像の白質病変(WMH)を呈するうつ病患者では、治療に反応しにくく、認知障害が残りやすく、再発が高く、慢性うつ病に移行しやすいことなどが知られていた。このような知見から、血管性うつ病(vascular depression)の概念が提出されたが^{6,7)}、血管性うつ病では、白質病変と深部灰白質(大脳基底核)の病変が認められることが多いこと、大脳の小梗塞巣の出現は、無症候性のものをも含めて、うつ病を引き起こす場合があることが知られるようになり、脳血管の障害によりう

つ病が起こると理解されるようになった。高齢期うつ病(50歳以上)は、線条体-前頭葉を連結する白質の機能障害によるものであり、この回路は気分障害と認知障害を担っているものと考えられている⁸⁾。

このような考えからみると、うつ血管性因子は、身体症状としての脳梗塞・心筋梗塞を惹起し、これらの身体疾患は、血管性うつ病のリスクとなり、うつ病はさらに心筋梗塞・脳梗塞とリスクとなることから、身体症状と精神症状とがあいまって死への機転を加速することが考えられる(図9)。



V-4. 高齢者うつ病への対応

うつ病の治療は主に抗うつ薬が使われる。これまでの三環系抗うつ剤による治療では、高齢者には副作用が出やすく、十分に薬が使えないことも多かったが、最近ではSSRI, SNRI, NaSSAなど副作用が少ない薬が開発され、安全に使えるようになった。また、自殺が切迫しているとか、副作用が強くて薬が使えないというときは、電気けいれん療法(ECT)の治療も行われる。ECTは、以前は電気ショックといい、強い電流を頭に流してけいれんを起こす治療であったが、最近では、設備の整った医療機関で、けいれんを起こさずに電気を流す方法(修正型電気けいれん療法;mECT)が行われ、高齢者でも安全に治療できるようになった。反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)も高齢者うつ病に対して行われている。

また、近年はうつ病の近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)がうつ病診断の補助として利用されるようになった。うつ病患者においては、前頭葉課題時の

NIRSによるオキシヘモグロビン量の増加が正常パターンと比較して抑制されていることを利用してうつ病の診断しようとするものである。

V-5. 高齢者うつ病患者を支える

高齢者のうつ病に対して、周りの人が気をつけるべきことは、うつ病を見落とさないことに尽きる。「友達が亡くなって元気がないようだ」「体が痛いといって動こうとしなくなった」などといったときに、「もしかしてうつ病では?」と考えてみる必要がある。そして、「あなたはうつ病」と決め付けるのではなく、友達を失った寂しさとか、体が痛くて困っていることとか、生活の不安など、じっくり相談しながら、「もしかしたらよくなるかもしれないから、相談してみたら?」と病院への受診を勧めることがコツである。もちろん、「体が痛いのはうつ病のせいかもしれない」ということではなく、「眠れないなどの症状を取り除いて、少しでもつらさを和らげることができるよう」と勧める。うつ病への対応は、一般的にはよく休養をとること、がんばらせないことが原則であるが、高齢者の場合、それだけでなく、体の症状のケアや生活の支援など、細かな支えが大切である。こうした周囲の支えによって、安心感が得られ、回復につながる。

文献

- 1) Parker G, Fletcher K.
Treating depression with the evidence-based psychotherapies: a critique of the evidence.
Acta Psychiatr Scand. 2007 May; 115(5):352-9.
- 2) Morris PL, Robinson RG, Raphael B. Prevalence and course of depressive disorders in hospitalized stroke patients.
Int J Psychiatry Med. 1990; 20(4):349-64.
- 3) Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR.
Mood disorder as a specific complication of stroke.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1977 Oct; 40(10):1018-20.
- 4) Rao R, Jackson S, Howard R.
Depression in older people with mild stroke, carotid stenosis and peripheral vascular disease: a comparison with healthy controls.
Int J Geriatr Psychiatry. 2001 Feb; 16(2):175-83.
- 5) Aben I, Verhey F, Strik J, Lousberg R, Lodder J, Honig A.
A comparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 May; 74(5):581-5.
- 6) Krishnan KR, McDonald WM.
Arteriosclerotic depression.
Med Hypotheses. 1995 Feb; 44(2):111-5.
- 7) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M.
'Vascular depression' hypothesis.
Arch Gen Psychiatry. 1997 Oct; 54(10):915-22.
- 8) O'Brien JT, Thomas A, English P, Perry R, Jaros E.
A prospectively studied clinicopathological case of 'vascular depression'.
Int J Geriatr Psychiatry. 2003 Jul; 18(7):656-7.

VI. 抗精神病薬

VI-1. 第二世代抗精神病薬

1984年、ポール・ヤンセンにより、ドパミンD₂受容体およびセロトニン5-HT_{2A}受容体を遮断するセロトニン・ドパミン拮抗薬 (serotonin-dopamine antagonist; SDA)作用を有するリスペリドンが開発されて、新たな抗精神病薬の時代が始まった。これらは非定型抗精神病薬、あるいは第二世代抗精神病薬 (Second Generation Antipsychotics; SGA)と呼ばれるようになり、錐体外路系の副作用が少なく、陰性症状に対しても有用性を持ちうる抗精神病薬として広く用いられるようになった。わが国においても1996年のリスペリドン導入を嚆矢として、第二世代抗精神病薬の時代が始まった。2019年時点で第二世代抗精神病薬として、リスペリドン (1996年、リスパダール®)、ペロスピロン (2001年、ルーラン®)、オランザピン (2001年、ジプレキサ®)、クエチアピン (2001年、セロクエル®)、アリピプラゾール (2006年、エビリファイ®)、ブロナンセリン (2008年、ロナセン®)、クロザピン (2009年、クロザリル®)、パリペリドン (2010年、インヴェガ®)、アセナピン (2016年、シクレスト®)、ブレクスピプラゾール (2018年、レキサルティ®)が上市されている。

第二世代抗精神病薬 (SGA)は、その薬理作用に基づいていくつかに分類される。セロトニン・ドパミン拮抗薬 (serotonin-dopamine antagonist; SDA)の代表はリスペリドンであり、5-HTニューロンが抑制的にドパミン・ニューロンに作用する系において、5-HT受容体拮抗作用によりドパミン系が脱抑制されることで錐体外路系副作用が出現しにくいと考えられている。クエチアピンは、5-HT₂受容体への親和性が高く、5-HT₁受容体、アドレナリン α_1 、 α_2 受容体、ドパミンD₁受容体に対しても弱い親和性を有するSDAに位置づけられる。多受容体標的抗精神病薬 (multi-acting receptor targeted antipsychotics; MARTA)に分類されるオランザピンは、ドパミンD₂、D₃、D₄受容体、5-HT₂、5-HT₆受容体、アドレナリン α_1 、ヒスタミンH₁受容体にも高い親和性を有している。アリピプラゾールはドパミンD₂および5-HT_{1A}受容体のパーシャ

ルアゴニストとしての作用を有しており、ドパミン安定化剤 (Dopamine System Stabilizer; DSS)と呼ばれている。

SGAは広く受け入れられ、第一世代薬 (FGA)を凌ぐようになると同時に、多彩な剤型が導入されるようになった。例えば、リスパダール®は、錠剤 (1mg, 2mg, 3mg)、細粒 (1%)、OD錠 (1mg)、内服液 (0.5mL, 1mL, 2mL)、リスパダールコンスタ®筋注用持続性注射用剤 (25mg, 37.5mg, 50mg)などが展開されている。

統合失調症の薬物療法は数年にわたる長期間の薬物療法が必要とされ、薬物療法へのアドヒアランスは大きな課題である。そのために長時間持続性のデポ剤が工夫されており、リスパダールコンスタ®は2週間に1回の筋注用製剤、ゼプリオン®水懸筋注製剤 (パリペリドンの持続性製剤)は4週間に1回の筋注製剤、エビリファイ®持続性水懸筋注 (LAI)が4週間に1回の製剤として上市されている。アセナピンは舌下錠として開発され、ブロナンセリンは経皮吸収パッチ剤としても開発されている。

SDAは、統合失調症以外の病態に対して適応が拡大されてきた。アリピプラゾールは、統合失調症に加えて、双極性障害の躁状態、既存の抗うつ剤によるうつ病治療で効果が不十分な場合の強化療法、小児期の自閉症の易刺激性への適応が認められている。クエチアピンは統合失調症に加えて海外のガイドラインでは双極性障害の急性期及び維持期の治療薬として推奨されているが^{1,2)}、わが国においても徐放剤が双極性障害のうつ症状治療薬として適応が認められた。

第二世代抗精神病薬 (SGA)が、統合失調症のみならず、双極性障害、うつ病、自閉症など、これまで独立した別疾患と考えられてきた多くの病態にも有効であるとの経験は、抗精神病薬の位置づけ自体にも大きな変化をもたらしている。これまでは、統合失調症に対する抗精神病薬、うつ病に対する抗うつ薬、双極性障害に対する気分安定薬、不安障害に対する抗不安

薬というように、薬剤分類と対象疾患との1対1対応が可能であったが、SGAの登場により、このような対応だけではもはや整理が困難な状況となりつつある。抗精神病薬を含めた向精神薬全体について新たな位置づけや分類が必要とされるようになり、向精神薬の新しい命名と分類が検討されている。本稿では、我が国において最近導入された抗精神病薬と近い将来導入されるであろう抗精神病薬について述べる。

VI-2. 最近承認された抗精神病薬

前述したように抗精神病薬は適応の拡大、新しい剤型の追加などが続いているが、2008年ブロナンセリン、2009年クロザピン、2010年パリペリドンが承認された後、新規抗精神病薬の上市は滞っていたが、ようやく2016年にアセナピンが上市された。

アセナピン (2016年、シクレスト®)

アセナピンは、統合失調症に対する急性期症状のコントロール、維持治療期における精神症状の再発、再燃防止と患者のQOL向上を目標として開発された。海外では、統合失調症及び双極I型障害（躁病エピソード又は混合性エピソード）の適応で2009年8月に米国において、双極I型障害（躁病エピソード）の適応で2010年9月に欧州連合（EU）において承認され、製品名Sycrest/Saphrisとして販売され、世界61カ国以上で使用されている。

アセナピンは、オランザピン（ジプレキサ®）やクロザピン（クロザリル®）、クエチアピン（セロクエル®）と同じような作用機序を持つ薬剤であり、セロトニン5-HT₂受容体とドパミンD₂受容体に対する拮抗作用を有しており、統合失調症の陽性症状と陰性症状の両方に効果を発揮するとされている。

わが国においては、Meiji Seikaファルマにより開発が進められ、2016年3月に統合失調症を適応として、アセナピンマレイン酸塩（商品名シクレスト®舌下錠5mg、同錠10mg）の製造販売が承認された。向精神薬としては初めての舌下錠という剤型である。用法・用量は、1回5mgを1日2回舌下投与から投与を開始する。維持用量は1回5mg、1日2回で、年齢や症状により、1回10mg、1日2回まで増量できるとされている。

アセナピンは、日本人を含むアジア人集団の急性増悪期の統合失調症患者を対象としたプラセボ対照比較試験（国際共同第III相試験）と長期投与試験（国際共同長期継続投与試験、国内長期投与試験）により、52週間にわたって有効性（陽性症状と陰性症状の改善）と安全性が確認された。臨床試験では副作用が66.2%に認められており、主な副作用は傾眠（12.9%）、口の感覚鈍麻（10.1%）などであった。

アセナピンは本邦初の舌下錠であり、舌下投与のバイオアベイラビリティは約35%であるのに対して、飲み込んでしまうと初回通過効果が大きく2%未満に低下することから、飲み込まないという服薬指導が重要となる。また、服薬後の水分の摂取もバイオアベイラビリティを低下させる。臨床の場では、服薬指導について丁寧な説明が必要であり、このような新しい薬剤摂取法を説明しながら、患者と治療者との間での十分なコミュニケーションを図り治療関係を改善し、かつ患者の薬物療法に対する理解と協力を求めることが必要となる。

ブレクスピプラゾール (2018年、レキサルティ®)

大塚製薬により開発されたアリピプラゾール（エビリファイ®）は、適応範囲が広いことから世界中で用いられ、2012年には米国において全医薬品売上トップとなった。大塚製薬がアリピプラゾールの後継品として開発したブレクスピプラゾールは、2015年7月に統合失調症と大うつ病の増強療法を適応として米国FDAにより承認され商品名Rexulti®として発売された。アリピプラゾールと同様、5-HT_{1A}受容体とドパミンD₂、D₃受容体にパーシャルアゴニストとして作用する³⁾。ブレクスピプラゾールはアリピプラゾールと比較してこれらの受容体に対する賦活作用より阻害作用の方がやや強い。5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT₇受容体、アドレナリンα_{1A}-、α_{1B}-、α_{1D}-、α_{2C}-受容体に対する阻害作用を有しているが、アセチルコリン受容体に対する阻害作用はない。このような薬理特性から、ブレクスピプラゾールはドパミンD₂受容体及びセロトニン5-HT_{1A}受容体に強く結合してパーシャルアゴニストとして働き、セロトニン5-HT_{2A}受容体にはアンタゴニストとして働くものと考えられ、Serotonin-Dopamine Activity Modulator (SDAM) との新しい作用機序が提唱されている。

VI-3. わが国で開発中の抗精神病薬（国内未承認薬）

欧米で承認され国内での開発がなされている薬剤と、全く新しい作用機序や標的の症状に対する薬剤とに分けて紹介する。欧米で承認済みでわが国における開発が進められている薬剤については、欧米での開発順に紹介する。

VI-3-1. 外国で承認済みの抗精神病薬

Ziprasidone（Geodon®）

Ziprasidoneは、脳内のセロトニン5-HT_{2A}およびドパミンD₂受容体を選択的に遮断することで治療効果を発揮する薬剤であり、米国ではファイザー社がGeodonの商品名で開発し、2001年2月に米国では統合失調症および双極性障害の躁病相と混合病相に対する適応が認められた。現時点で83か国において販売されており、我が国においては、Meiji Seikaファルマが統合失調症の適応で開発中の薬剤である。

Ziprasidoneはリスペリドンとよく似た構造を有し、D₂受容体と5-HT_{2A}受容体の遮断作用、5-HT_{1A}受容体のパーシャルアゴニスト作用、5-HT_{2C}、5-HT_{1D}受容体のパーシャルアンタゴニスト作用を有する⁴⁾。

Iloperidone（Fanapt®, Zomaril®）

Iloperidoneは、セロトニン5-HT_{2A}（Ki値 5.6 nM）、ドパミンD₂（6.3 nM）、ドパミンD₃（7.1 nM）、ノルアドレナリン α_1 （0.36 nM）への高い親和性、ドパミンD₄（25 nM）、セロトニン5-HT₆（43 nM）、5-HT₇（22 nM）、セロトニン5-HT_{1A}（168 nM）に対する中程度の親和性を示すが、ドパミンD₁、ヒスタミンH₁受容体に対する親和性は無い。動物実験や統合失調症患者、PCP誘発精神障害者におけるプレパルス・インヒビション（PPI）減弱を改善することから⁵⁾、統合失調症治療薬として開発され、2009年6月にFDAにより認可された。

Lurasidone（Ratsuda®）

大日本住友製薬が開発したlurasidoneは、米国およびカナダでは2010年10月に統合失調症、2013年7月に双極1型のうつ、2017年1月に小児統合失調症、2017年5月に小児双極1型のうつに対する適応を取得した。

欧州でも2017年5月現在英国、スイス、デンマーク、ノルウェー、オランダ、フィンランド、スウェーデンで販売されている。2015年度には1,000億円を超える売上があったという。

LurasidoneはドパミンD₂、セロトニン5-HT_{2A}、セロトニン5-HT₇を遮断し、セロトニン5-HT_{1A}には部分作動性を持つ。ヒスタミン受容体とムスカリン受容体に対しては作用しないという薬理学的特性を有している。2019年7月に統合失調症及び双極性障害のうつ症状の改善を予定適応として申請中である。

Cariprazine（Vraylar®）

Cariprazineは統合失調症の陰性症状を標的として開発された。アリピプラゾールと同様、ドパミンD₃・D₂受容体に対するパーシャルアゴニスト作用を有する薬剤で、ハンガリーのGedeon Richter社が開発した。2015年9月に成人の統合失調症ならびに双極性障害に対する治療薬としてFDAの承認が得られ、商品名Vraylar®として発売された⁶⁾。国内では、田辺三菱製薬が統合失調症を適応として開発を進めている。

VI-3-2. 新しい作用機序と標的を目指した新規抗精神病薬

Bitopertin

BitopertinはRoche社により陰性症状が持続している統合失調症の治療補助薬として開発されたグリシン再取り込み阻害作用を持つ薬剤である。Bitopertinはグリシントランスポーター（GlyT₁）阻害作用によりシナプス間隙のグリシン濃度を上昇させるが⁷⁾、グリシンはNMDA受容体のアゴニストとして作用することから、統合失調症におけるNMDA受容体を介するグルタメート・シグナルの機能不全を改善する作用が考えられる⁸⁾。臨床治験では統合失調症の治療薬としての開発は思わしい結果とはならず、Roche社は引き続き強迫性障害に対する治療薬として開発を続けている。

Encenicline（EVP-6124, MT-4666）

Enceniclineは、アセチルコリン α_7 ニコチン性受容体に対するパーシャルアゴニストである。P-2a治験で

は21名の統合失調症患者を対象としてEnceniclineを21日間投与し、認知機能に関連する指標が調べられ、Encenicline投与群では用量依存的にP300及びミスマッチネガティブリティの改善が認められた⁹⁾。しかしながら、2015年フェーズIIIで消化器系副作用の発現が認められた治験は一時中断となっている。

Zicronapine (Lu AF35700)

ZicronapineはデンマークのLundbeck社により開発されたD₁、D₂、5-HT_{2A}受容体への拮抗作用を有している非定型抗精神病薬である。

VI-4. まとめ

抗精神病薬の開発状況について概説したが、抗精神病薬の開発上の問題点を指摘しておきたい。精神医学における代表的な診断基準はICD-10 (現在ICD-11への改定作業が急がれている)とDSM-5 (2013年改訂)であるが、DSM-5には生物学的な知見が十分には盛り込まれておらず、診断基準としての妥当性が十分ではないという批判の声が多い。実際、DSM-5ではその診断の一致率を高めるという目標のために、まず診断基準の信頼性 (reliability)が最重要視され、その診断基準の妥当性 (validity)が不十分とされている。この点は、精神疾患の生物学的研究、中枢領域の創薬研究には大きなマイナス要因となっている。DSM-5のような操作的診断基準に基づいて診断された疾患は、必ずしも単一疾患としての要件を満たしておらず、疾患に対する創薬を試みるための疾患ごと患者群の均質性が担保されていないからである。この点は、現在使用されているSGAが疾患の枠を超えて、統合失調症、双極性障害、気分障害、自閉症のいずれにも有用であるという経験と合わせて、総合的に再検討されるべき問題であろう。

これまで精神医学は、生物学的精神医学と心理学的精神医学の間の振り子を大きく揺らしながら進んできた。そして、ようやく振り子の往復を終えた今、患者の経験と主張を最大限に聴こうとする立ち位置が定まったように見える。患者の意見と利益を最大限に重視するための患者・家族と精神科医・研究者との間の共同作業がこれからの精神医学の立ち位置である。

臨床家には、今まで以上に患者の体験を正しく了解することが求められるが、患者の体験を正しく了解するためには、精神症状の評価方法を検討することが重要となり、目的に従って適切な評価方法を使用することが必要となる。そのための視点としては、1.誰のアウトカムか? 2.どの領域を評価するか? 3.どのレベルでの評価か 4.疾患による症状抑制か回復モデルか 5.誰の視点に立った評価か 6.欠損の評価か長所の評価か 7.全体の評価か個人の評価かなどが考えられる。これからの精神医学の在り方として、臨床家が、専門家としての臨床経験に加えて、精神疾患の患者や家族から最大限の情報を共有しようとする姿勢を身に着けることが求められており、臨床家・研究者と患者・家族との間の共同体制が整えられることが大切であることを指摘しておきたい。

文献

- 1) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guideline for the biological treatment of bipolar disorders; update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiat* 14, 154-219, 2013
- 2) Yatham L, Kennedy SCANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder; update 2013. *Bipolar Disord* 15, 1-44, 2013
- 3) Maeda K, Sugino H, Akazawa H, et al. (September 2014). "Brexiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 350 (3): 589-604
- 4) Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, et al. "Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 275 (1): 101-13. 1995.
- 5) Barr AM, Powell SB, Markou A, Geyer MA. "Iloperidone reduces sensorimotor gating deficits in pharmacological models, but not a

- developmental model, of disrupted prepulse inhibition in rats". *Neuropharmacology*. 51 (3): 457–65. 2006
- 6) Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, Barabássy Á, Debelle M, Durgam S, Bitter I, Marder S, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017 Mar 18; 389(10074): 1103-1113. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0. Epub 2017 Feb 7.
- 7) Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, et al. (June 2014). "Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study". *JAMA Psychiatry*. 71 (6): 637–46, 2014
- 8) Umbricht D. et al., Glycine Transporter Type 1 (GLYT1) Inhibitor RG1678: Positive Results of the Proof-of-Concept Study for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia, ACNP 2010
- 9) Preskorn SH, Gawryl M, Dgetluck N, et al. Normalizing effects of EVP-6124, an alpha-7 nicotinic partial agonist, on event-related potentials and cognition; a proof of concept, randomized trial in patients with schizophrenia. *J Psychita Pract* 20, 12-24, 2014

VII. 抗認知症薬

VII-1. はじめに

認知症はヒトの平均寿命延長と共に増加してきた疾患である。19世紀までのヒトの平均寿命は、ゴンペルツの法則に従い、加齢に応じて生存する個体数は減少していたが、医学は、年齢とともに死亡する個体数をできるだけ減らすことを目標に進んできた。その結果、多くの人々が生存し続け最大寿命まで生存するようになり、高齢者の比率が増加した。これはもちろん近代医学の輝かしい成果ではあるが、同時に認知症高齢者の増加という負担を背負い込むこととなった。

わが国は、平均寿命、高齢者比率、後期高齢者比率、社会高齢化のスピードといういずれの指標で見ても世界のトップランナーである。この超高齢社会の問題解決に当たっては欧米にもそのモデルはない。我が国が率先して、新しい社会システムを作り上げ、認知症高齢者が安心して暮らせるような社会を構築することが求められている。単に医薬品を開発するという課題に限らず、さらに大きな枠組みで考えるべき人類に課せられた社会的課題である。我が国のそして世界の英知を結集して、認知症者を含めた高齢者が生きがいを持ってその寿命の終わる時まで支えあう社会を構築しなければならない。筆者に与えられた課題は、抗認知症薬開発の歴史であるが、このような前提に立って、筆者の経験をも付け加えて、これまでの抗認知症薬の開発の歴史を展望してみたい。

VII-2. アルツハイマー病概念の推移

1906年11月3日の南ドイツ精神医学会において、アロイス・アルツハイマー(Alois Alzheimer)がアルツハイマー病の第一症例を発表してから百十年余が経過するが、この間、アルツハイマー病の概念、病態の理解、治療法は大きく変化した。

アルツハイマー病第一症例とされているAuguste Deterは1901年11月にフランクフルトのFensterer Feld精神病院に紹介入院となった51歳女性であった。入院時にすでに自立した生活はできず、鉄道局事務員であった夫の顔を認識することができず、訳の解らな

い事をしゃべっていた。この時37歳のアロイス・アルツハイマーが受持医となり詳細なカルテを残しているが、アルツハイマーは1903年にクレペリンが主宰するミュンヘン大学精神医学教室研究室長へ転勤となった。患者は4年半の入院生活後に55歳で死亡し、患者の剖検脳がミュンヘンのアルツハイマーに送られた。そして、1906年11月3日チュービンゲンで開催された第37回南ドイツ精神医学会において、アルツハイマーはこの剖検脳の神経病理学的所見を"Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirneinde" (大脳皮質の特有な疾患について)という演題名で発表した。

1910年に出版されたエミール・クレペリン(Emil Kraepelin)の教科書第八版にアルツハイマー病(Morbus Alzheimer)が初めて記載された。クレペリンはアルツハイマー病について以下のように記載している。「非常に重篤な細胞変化を伴った特異な症例群をアルツハイマーが記載している。・・・これはある器質性の脳疾患による不分明な症状を伴って、緩徐に進行する極めて重篤な精神の衰弱である。患者は2,3年の経過で徐々に精神が衰退し、記憶が薄れ、思考も貧困化し、錯乱状態で、ぼんやりとしてくる。もはや自分では正しく行動できず、人物を誤認し、持ち物を皆誰かにやってしまう。その後不穏状態を呈する。しゃべりまくり、口の中でももぐもぐ言い、歌い、笑い、徘徊し、手でいじくりまわしたり、擦ったり、掴んだり、不潔行為をする。特に言語障害が目立つ。患者はなお言葉の一つ一つや、文章を口にする事はできるが、いつも意味のないおしゃべりに陥る。そのおしゃべりも抑揚に乏しく同じシラブルを何回も繰り返す。・・・このアルツハイマー病の臨床症状の意義は目下のところ不明である」と。

クレペリンにより命名されたアルツハイマー病(Morbus Alzheimer)は、初老期発症の多彩な精神症状を呈する希な認知症であり、脳動脈硬化症や進行麻痺から区別されるべき病態であり、進行性認知症を特徴とする変性疾患とされた。そして長い間、アルツハイマー病は、ピック病と共に、初老期発症の代

表的な認知症とされてきた。すなわち、もともとのアルツハイマー病は、初老期発症の疾患であり、65歳以降に出現する老年期認知症 (senile dementia)とは区別される疾患単位であった。

老年期認知症の概念も時代と共に変化してきた。認知症の最大の危険因子は加齢であり、65歳以上になると認知症の有病率は五歳毎に倍々で増加する。以前は、加齢によるもの忘れやある程度の認知機能の低下は脳老化の必然的な結果とされ、このような脳の加齢変化を「正常老化」とし、程度の強い場合だけを「病的老化」として老年期認知症と診断していた。このような理解は、当時の脳の老化に関する理解からみると妥当な見解でもあった。脳の神経細胞は再生しないために脳内神経細胞は老化により減少していくとみなされており、加齢による脳容積減少はこのような神経細胞の脱落のためであり、脳の萎縮は認知機能低下をもたらすと考えられていたからである。このような理解は、脳の老化という基本的な問題が解明されていなかったためでもあるが、五十年前までは脳の加齢により認知機能が低下することは当然と理解されていた。

1980年代からの認知症に関する神経病理学的研究および生化学的研究により、このような見方は大きく変化した。アルツハイマー病も老年期認知症も、神経原線維変化と老人斑を主な病理所見とし、これらの出現により神経細胞が変性脱落するという点においては共通した病理過程と考えられるようになった。そして、両者の病理過程は区別できないとされ、両者を併せてアルツハイマー型老年期認知症 (senile dementia of Alzheimer type: SDAT)、あるいは、アルツハイマー型認知症 (dementia of the Alzheimer type; DAT)と呼ぶようになった。そして、アルツハイマー病の用語が社会に広く浸透するようになると、アルツハイマー病だけでなく、アルツハイマー型老年期認知症、アルツハイマー型認知症をも含めて、アルツハイマー病 (Alzheimer disease)と呼ぶようになった。この頃アルツハイマー病の概念は血管性認知症に対立する概念であり、血管性認知症以外の全ての変性性認知症をまとめてアルツハイマー病と呼んでいた。

1990年代の認知症症候学や脳画像診断学の進歩

により、アルツハイマー病の中に典型的な症例から非典型的な症例まで幅広い病態が含まれていることが認識されるようになった。そして、いったんはアルツハイマー病としてまとめられた変性性認知症の中から幾つかの病態が独立した疾患と見なされるようになった。これらは非アルツハイマー型認知症とまとめられることもあったが、現在は、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、皮質基底核変性症、嗜銀顆粒球認知症などが独立した疾患として認められている。アルツハイマー病自体も、発症年齢により、若齢発症型 (early-onset)アルツハイマー病と高齢発症型 (late-onset)アルツハイマー病とに区分したり、遺伝性負荷の有無により家族性アルツハイマー病 (familial Alzheimer disease; FAT)と非家族性 (孤発性)アルツハイマー病 (non-familial or sporadic Alzheimer disease)とに区分したりするようになった。

わが国においてはdementiaの訳語として「痴呆」の用語が当てられていたが、「痴呆」という用語には差別的な意味合いがあると考えられるようになり、2004年にdementiaの新しい訳語として「認知症」という用語を当てることになった。今では歴史的な事実について記載する場合以外は、すべて「認知症」の用語が使用されるようになっている。このような認知症に対するスティグマを減らそうとする動きは欧米にもみられる。もともとdementiaという用語そのものが、de (脱)+mentia (精神)の合成語であり、あたかも認知症では精神機能全体が喪失しているかのような否定的ニュアンスが込められているとの意見もあり、2013年のDSM-5においてはdementiaの用語に変えて神経認知障害 (neurocognitive disorder)の用語が使用されている。

以上述べたようなアルツハイマー病の概念の変化には、その時々治療薬の開発状況により影響を受けてきた部分もあるのではないかと筆者は思っている。後述するように、1990年代後半に最初のアルツハイマー病治療薬が発売されると (ドネベジルの発売は世界で1996年、日本で1999年)、そのような薬物療法に対する多大な期待感もあり、高齢者の認知機能低下に対して薬物療法が推奨されるようになった。少しでも有効であれば薬剤を使用するのが当然という雰囲気

気もあったかもしれない。この頃、筆者も国内各地での講演会やアジア諸国での国際学会などにおいてアルツハイマー病治療薬についての講演をする機会が多かったが、中国やアジア諸国での講演の際には、多くの老年精神医学の専門家から、一般社会では高齢者の物忘れは老化現象と捉えられており、高齢者の認知機能低下が疾患により惹起されるという認識が一般社会に共有されていないことが、アルツハイマー病の薬物療法を広めるうえでの大きな課題であるという声を聴くことも多かった。

近年の脳科学は、脳老化と認知機能低下について新しい知見を与えている。加齢と共に脳容積が20-30%減少することは知られていたが、脳内の神経細胞数はこの容積減少から予想されるほどには減少しておらず、脳容積減少の大部分は神経細胞数の減少というよりも神経突起の縮小によるものであり、また一部は胞体の大きな神経細胞が減少し胞体の小さな神経細胞が増加することにより説明される。ヒトの海馬歯状回における神経新生 (neurogenesis) が高齢者においても確認されており、これらの新たに産生される神経細胞の機能については十分には理解されていないものの、これまで信じられてきたように中枢神経系の神経細胞が新たに産生されることはないとの考えは否定されている。このような知見は、脳老化の研究を推進し、高齢者の脳機能を最大限に維持する方策を見出すことにより、高齢者の認知機能低下を予防・防止することができる可能性を示している。

とは言っても、アルツハイマー病の病理過程が脳老化と密接な関係を有していることは事実である。アルツハイマー病の基本病理とされている神経原線維変化・老人斑・神経細胞脱落は、その程度は少ないとしても正常な高齢者脳内においても観察される。アルツハイマー病の最大の危険因子が加齢であることは前述したとおりであるが、百歳以上になるとアルツハイマー病の有病率は50%を超え、我が国の3万人を超えるセンチネリアンにおいて認知機能が正常な人は半数以下である。このような認知症でないセンチネリアンが普通なのか、スーパーノーマルとでもいべき平均以上の選ばれた人たちなのかについては今後の議論を待ちたい。

VII-3. アルツハイマー病の病態研究と薬物開発の歴史的展望

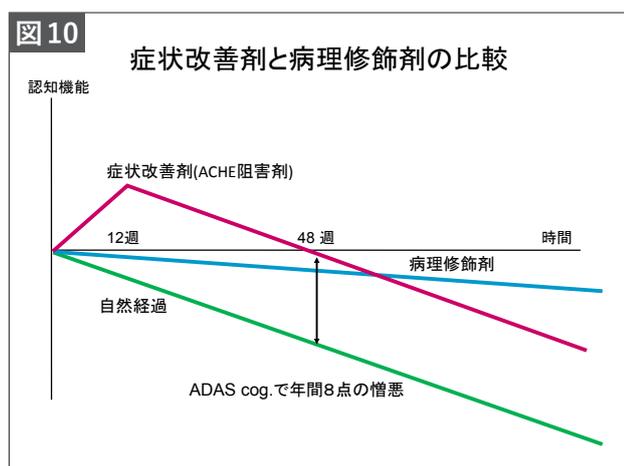
アルツハイマーが神経原線維変化と老人斑を記載して以来、アルツハイマー病研究は形態的研究が中心であり約七十年間にさほど大きな進展は見られなかったが、1980年代に神経病理学的研究に加えて生化学的研究手法が導入されるとアルツハイマー病の病態理解は大きく進展した。神経原線維変化 (Neurofibrillary tangle) は電子顕微鏡下で二本の径10nm線維が捻り合わさった特徴的な構造 (Paired Helical Filaments; PHF) として観察される。アルツハイマー病脳内では正常な線維性蛋白が特徴的な不溶性構造物を形成すると考えられるようになり^{1,2)}、筆者らも神経原線維変化の形成機序の研究に従事していた。当時は細胞骨格蛋白研究の黎明期であり、細胞骨格蛋白はその径により微小管 (ϕ 25nm)、中間径線維 (ϕ 10nm)、マイクロフィラメント (ϕ 8nm) に区別されていた。微小管はチューブリンと付随蛋白としてのMAPs、タウからなること、神経系の中間径線維はNF-L、NF-M、NF-Hの三種類の構成蛋白からなること、マイクロフィラメントはアクチンを構成蛋白とすることなどが知られていた。筆者らは、PHFの形状が二本のニューロフィラメントが捻り合わされた形態と見えること、アルミニウム投与により家兎脳内にニューロフィラメント増生が起こることなどを手掛かりにして、ヒト脳内のPHFを作成する実験に取り組んでいた。実際に、アルツハイマー病の中間径線維を調べると、グリア細胞内のグリア線維産生蛋白 (glial fibrillary acidic protein; GFAP) や上皮細胞内のビメンチン (vimentin) に変化があること、さらに紡錘糸阻害作用を有するコルヒチンやビンブラスチン投与によりニューロフィラメントが増生することなどを報告した^{3,4)}。

振り返ってみると、10nmの二本線維と見えるPHFの形態に引きずられ過ぎた研究であったのかもしれないが、チオフラビンで染色したアルツハイマー病患者の脳組織からPHFを一つ一つ蛍光顕微鏡下で採取してSDS電気泳動にて解析したところ、5-7万Daの位置にスミアバンドが検出された。残念なことに免疫染色用の試料に限りがあり、そのバンドの同定ができなかったことが悔やまれる。1986年にPHFの構成蛋白はリ

ン酸化タウであることが明らかにされた^{5,6,7)}。

VII-4. 抗認知症薬開発の歴史

このような研究成果を基礎として、アルツハイマー病治療薬の研究が進展していったのであるが、ここではアルツハイマー病病態研究の進展に合わせて進んできた薬剤開発の歴史を展望してみたい。図10には、レベル1としてドネペジルの上市以前、レベル2として現在上市されている薬剤AChエステラーゼ阻害剤（ガランタミン、リバスチグミン）、および、NMDA拮抗剤（メマンチン）、さらにレベル3として今後開発が期待されている薬剤をシェーマに示した。ここでは、病態研究の歴史を踏まえながら、治療薬開発の歴史を図に示すシェーマに沿って三つのレベルに区分して概説する（図10）。



VII-4-1. 抗認知性薬 (nootropics)と脳代謝・循環改善薬の歴史

1980年代は寿命の伸長と共に高齢者の認知機能低下が注目され、加齢に伴う記憶障害 (age-associated memory impairment; AAMI)や加齢に伴う認知機能低下 (age-associated cognitive decline; AACD)への関心の高まりと共に、高齢者の認知機能低下の抑制を目指して各種の栄養食品やサプリメントが試みられた。DHAやEPAなどの ω -3脂肪酸、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンEなどは、現在ではその認知機能低下に対する効果は不十分とされている^{8,9)}。朝鮮人参 (Panax ginseng)も否定的な意見が多いが¹⁰⁾、当時から

ヨーロッパを中心に商品化されていた銀杏エキス (Ginkgo biloba)には高齢者の認知機能を改善する可能性が今でも期待されているものの十分なエビデンスが得られているとは言えない¹¹⁾。薬剤では、プラミペキソール (Pramipexole)、グアンファシン (Guanfacine)、クロニジン (Clonidine)、フェロフェナジン (Fexofenadine)について検討され、いずれも無効との判断がなされている¹²⁾。

このような事実は、あくまでも2019年の執筆時までには得られた知見から振り返っての評価であるが、当時は多くの製薬企業が高齢者の認知機能改善を目的として薬剤開発にしのぎを削っていた。このような高齢者の認知機能改善作用を有する薬剤はnootropicsと呼ばれており¹³⁾、西村はnootropicsの訳語として抗認知性薬の用語を当てた。

抗認知性薬には、脳代謝改善薬や循環改善薬が含まれていたが、とくにラセタム類として知られる化学構造を有する薬剤には抗認知性薬としての作用が期待されていた。ラセタム類には、ピラセタム (piracetam)、オキシラセタム (oxiracetam)、フェニルピラセタム (phenylpiracetam)、アニラセタム (aniracetam)などが含まれ、ピラセタムとアニラセタムの作用機序としてAMPA受容体のアロステリック効果を介するコリン系の活動賦活も報告され有望視されたが¹⁴⁾、臨床的に十分な効果は示されなかった。

1990年代までは、我が国においても数多くの脳代謝・循環改善薬が使用されていたが、1999年を境として殆どの脳代謝改善薬と脳循環改善薬は使用されなくなった。その主な理由は、厚労省による再評価の結果、代表的な脳代謝改善薬であったホパンテン酸カルシウムをはじめとほとんど脳代謝改善薬の有用性が否定されることによる。1999年には31成分の脳循環改善薬についても承認事項が一部変更となった。使用可能な薬剤としてはイフェンプロジル (セロクラール®)だけであり、今後プラセボとの比較試験が必要とされたものとして、ニルバジピン (ニバジール®)、イブジラスト (ケタス®)、ビンボセチン (カラン®)の3成分が残ったものの、その有効性は証明されなかった。それ以外の、トコフェロール、カリジノゲナーゼ、ニカルジピン、トラピジル、ジヒドロエルゴトキシンなどは脳循

環代謝改善薬の適応がはずされたが、これらの薬剤は他の適応症が認められており保険収載には残された。ペントキシフィリン、リスリド、プロビンカミン、モキシシリトシンナリジン、フルナリジン、シクランデラートの脳循環代謝改善薬は承認取り消しとなり販売停止となった。残った薬剤としては、脳代謝改善薬をかねる脳循環改善薬としてニセルゴリン(サアミオン®)、ニルバジピン(ニバジール®)、イブジラスト(ケタス®)、ビンポセチン(カラン®)、イフェンプロジル(セロクラール®)の5成分と脳代謝改善薬としてのアニラセタム(ドラガノン®)だけとなった。もちろん、これらの薬剤はいずれもアルツハイマー病の治療薬ではなく、脳梗塞後遺症あるいは脳血管障害による精神症状の改善を適応とされており、認知機能障害には効果がない。

VII-4-2. ホルモン、神経栄養因子など

1980年代には、アルツハイマー病脳におけるホルモン、神経栄養因子の異常について多くの知見が集積されていた。エストロゲンなどのホルモンや、NGFなどの神経栄養因子に認知機能改善作用があるのではないかと考えられ、数多くの研究がなされた。最終的に、ホルモン補充療法(Hormone Replacement Therapy)としてエストロジェンを投与する大規模な臨床試験が計画され途中まで実施されたが、エストロジェンの認知症治療薬としての効果は確認されなかった。またNGFについても少数例へ試験的投与がなされたが、治療薬として開発されるには至らなかった。

VII-4-3. アセチルコリン系薬剤

一方、脳内神経伝達物質の検討も精力的に進められ、アルツハイマー病脳内では大脳基底核を中心にアセチルコリン(ACh)の低下が著しいことが明らかにされた¹⁵⁾。アルツハイマー病脳におけるACh系のパラメータは、起始核の細胞数、合成酵素(CAT)活性、分解酵素(AchE)活性、AChレベルいずれで見ても低下していることからACh系を賦活する薬剤の開発が進められた。当然のことながら、最初はAChの素材であるコリン補充療法が考えられた。ACh前駆体となるレシチン投与が試みられたが、脳内ACh増加のためには数十グラムのレシチン摂取が必要な

ことから断念された。続いてACh合成酵素(choline acetyltransferase: CAT)活性化剤、ACh分解酵素(acetylcholine esterase: AChE)阻害剤、ムスカリン性ACh受容体のアゴニスト、ニコチン性ACh受容体のアゴニスト、ACh受容体下流のセカンドメッセンジャー増強剤などが開発の目標となった。

このようなACh仮説に基づく創薬研究から生み出されて最初に臨床的有用性が示されたのは、AChE阻害作用を有するタクリンであった。AChE阻害剤の有効性の理論的背景は、アルツハイマー病脳内では健常者と比較して合成酵素(CAT)/分解酵素(AchE)の比率が低下しており、分解酵素比率が高いことによる異常なACh代謝を正常化することに求められた^{16, 17)}。1993年に世界初のアルツハイマー病治療薬となったタクリンが上市された。一部の症例では良好な反応も報告されたが、多くの症例では効果が限定されていること、また強い肝毒性のためにさほど広く使用されるには至らなかった。

世界で広く使用されるようになったアルツハイマー病治療薬はドネベジルであった。ドネベジルは肝毒性の少ない、AChエステラーゼに高い選択性を有する、長時間作用型のエステラーゼ阻害剤であるが、1989年日本でフェイズI試験が、1991年米国でフェイズIが開始され、1996年11月米国FDAにより認可された。ドネベジルはエーザイとPfizer社との共同販売となり、世界で最も使用されるアルツハイマー病治療薬となった。そして我が国では1999年11月に認可された。

我が国では、2011年に新しいアルツハイマー病治療薬三剤が導入された。いずれの薬剤も世界ではもう十年以上も前に上市されていた薬剤であったが、我が国での開発は遅れに遅れた末にようやく上市された。ガラタミンはAChエステラーゼ阻害作用に加えてニコチン性受容体に対するアロステリック増強効果を有する薬剤であり、神経細胞保護作用への期待もあった。世界ではJanssen社により2000年に上市され、我が国では2011年3月の発売でありヤンセンファーマと武田薬品の共同販売で、商品名は世界で用いられてきたレミニール(Reminyl)として販売された。続いて2011年6月に、リバスチグミンが上市された。リバスチグミンはAChエステラーゼ阻害作用に加えて、ブチリルコリン

エステラーゼ阻害作用を有する薬剤であり、Novartis社が開発し1997年からExelon®として世界で使用されてきた薬剤であるが、我が国では貼付剤（パッチ製剤）として開発され、ノバルティスからイクセロンパッチ®、小野薬品からリバスタッチパッチ®として発売された。一定程度の病期が進行したアルツハイマー病の脳内ではAChエステラーゼ活性が低下して、ブチリルコリンエステラーゼ活性が相対的に高まっていることが想定されており、このような病態においてリバスタグミンのブチリルコリンエステラーゼ阻害作用が臨床的な有用性を示すものと期待された。

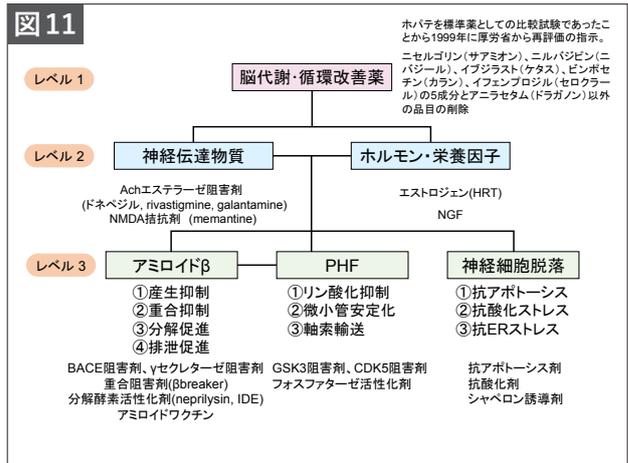
VII-4-4. グルタミン酸系薬剤

当初2011年3月に発売が予定されていたメマンチンは、東日本大震災のためにその発売時期が遅れ、2011年6月になり第一三共（株）からメモリー®として発売された。メマンチンはNMDA受容体拮抗作用を有する薬剤であり、もともとドイツの製薬会社Merz社が開発し世界では2002年以来、中等症から高度のアルツハイマー病患者に使用されていた。我が国での開発には当初、サントリーが関わり、その後の会社の再編などでアズビオファーマを経て、最終的に第一三共から上市された。メマンチンは、NMDAグルタミン酸受容体への拮抗作用を有しており、NMDA受容体の異常発火を制御してCa²⁺の流入を防ぐことにより神経細胞に保護的に働くと考えられている。

VII-5. 病理修飾薬の開発

現在、三種類のAChエステラーゼ阻害剤と一種類のNMDA拮抗剤が広く使用されているが、これらの薬剤はアルツハイマー病の病理過程を修飾するものではない。薬剤を投与し続けても認知機能低下は進行していくことから、いずれの薬剤も一定期間の認知機能を改善する症状改善剤（symptomatic drug）であり、アルツハイマー病の病理過程を改善する薬剤ではない。したがって使用当初には一時的に認知機能改善効果があったとしても、48週以上経過すると認知機能はベースラインを越えて低下してしまう（図11）。

このような意味からは、レベル3の薬剤の開発が急務であり、アルツハイマー病の病理過程そのものを抑

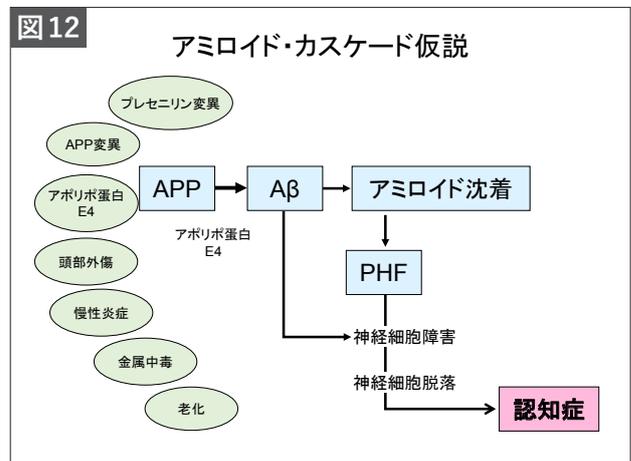


制して病理過程の進行を抑える病理修飾剤（disease-modifying drug）の開発への努力が重ねられてきた。

図11のレベル3に示したアミロイド仮説に基づいた薬剤、タウの病理に基づいた薬剤、あるいは神経細胞死を対象とした薬剤などである。

VII-5-1. アミロイドカスケード仮説

老人斑中心部に沈着するアミロイドを蟻酸処理により可溶化する方法が見出されると、アミロイド蛋白のアミノ酸配列が決定され、その部分配列を基にしてアミロイド前駆体蛋白（amyloid precursor protein: APP）遺伝子が21番染色体上（21q21.3-q22.05.）に同定された¹⁸⁾。いったんアルツハイマー病の原因遺伝子が同定されると、家族性アルツハイマー病の知見などが加わり、その後の研究の進展は速かった。老人斑中心部や血管壁に沈着するアミロイドβ蛋白は、βセクレターゼとγセクレターゼの作用によりアミロイド前駆体蛋白（APP）から切り出されることが明らかになり、そのプロセッシング研究が精力的に推し進め



られ、アミロイドカスケード仮説が提唱された。図12に示すように加齢、遺伝子変化を含むさまざまな原因により、アミロイド前駆体蛋白からのアミロイド β 蛋白の産生が亢進し、その結果としてタウのリン酸化、神経原線維変化の形成、神経細胞変性脱落が惹起され、そして最終的に認知症が引き起こされるとするものである。この仮説は広く受け入れられるようになり、アルツハイマー病治療薬の開発を目指して、アミロイドカスケード仮説に基づいた薬剤開発が精力的になされるようになった。

VII-5-2. 非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs)

アミロイド β 蛋白は、アミロイド前駆体蛋白 (APP) から β セクレターゼ、続いて γ セクレターゼにより切り出される。 γ セクレターゼの本体はプレセニン複合体であるが、 γ セクレターゼ阻害剤、あるいは、長いアミロイド β 蛋白42 (A β 42) の切り出しを抑制する γ セクレターゼモジュレーターが有効な治療薬となる可能性が考えられ、アルツハイマー病と慢性炎症との関係、抗炎症剤 (NSAID) 使用がアルツハイマー病の発症を抑えることを示唆する疫学知見などから、NSAIDを基本骨格として γ セクレターゼモジュレーター活性が検討された。Flurbiprofenには強いアミロイド産生阻害剤作用があることが確認され、Tarenflurbilは、flurbiprofenの光学異性体 (Rエナンチオマー) であり、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用がなくアミロイド産生を阻害することから、大きな期待とともに臨床試験が行われたが、残念ながら、その試験結果は思わしいものではなく¹⁹⁾、Myriad Genetics社は2008年6月にtarenflurbilの開発断念を発表した。

動物実験および理論的背景からは、臨床効果が期待されていただけに、この試験失敗のインパクトは大きかった。アルツハイマー病治療薬の開発の困難さを思い知らされる結果であり、極端な意見としては、tarenflurbilには十分な力があるにもかかわらず、臨床試験のやり方そのものに問題があるのではないかとの議論もなされるようになった。

VII-5-3. アミロイドワクチン

アルツハイマー病では、脳内アミロイド β 蛋白 (A β 42)

が増加しており、脳内アミロイドの毒性機序については不明瞭な部分もあるものの、アミロイド β オリゴマー、老人斑中心部あるいは脳血管のアミロイドアンギオパチーとしてのアミロイド β 蛋白が神経変性を惹起すると考えられていた。大量のアミロイド斑を形成するAPPTランスジェニック (APPTG) マウスに凝集A β 42を投与することにより、脳内アミロイド沈着を減少させることができるとの報告は大きな驚きであったが、この報告によりアルツハイマー病の免疫療法の道が開かれることとなった²⁰⁾。凝集A β 42で免疫したマウスでは、変性軸索やアストログリオシスも有意に減少しており、APPTGマウスの短期記憶や空間認知機能をアミロイドワクチンが改善することも示された²¹⁾。さらに、A β に対するモノクローナル抗体をAPPTGマウスに投与したところ、アミロイド斑は80%減少していた²²⁾。

このような動物実験の結果を踏まえて、最初のアミロイド β 42ワクチンの臨床試験 (AN-1792) が開始された。フェイズ1は安全に終了し、2000年9月にフェイズ2がスタートし、投与された患者の血清中にA β に対する抗体価が確認された²³⁾。ワクチンを投与された患者の認知機能は、1年後のMini-Mental State Examination (MMSE) で未治療群では -6.3 ± 4.0 点、抗A β 抗体陽性群では -1.4 ± 3.5 点であり、両者に有意差が示された²⁴⁾。しかしながら2002年3月までに19例 (5.2%) に無菌性脳髄膜炎が発生したことにより、臨床試験は中止された²⁵⁾。このようにしてElan社による最初のアミロイドワクチンは失敗に終わったが、数回のワクチンの投与を受けた患者ではアミロイド線維に対する抗体価が上昇していることなど多くの知見をもたらした。Elan社の臨床試験は、アミロイド β 42分子全体をアジュバント (QS-21) と共に免疫する能動免疫によるワクチン療法であったが、その後多くの研究グループにより細胞性免疫反応を避けるための受動免疫 (Wyeth/Elan, Roche, MSD, GSK, Pfizer) が検討された。また、アミロイドペプチドのエピトープについてもN端、中央部分、C端に対する各種抗体が検討された。このような免疫療法には、老人斑により障害されていた神経突起の活性化、神経再生の刺激、突起伸長の活性化、アミロイドアンギオパチーの修復などが期待されるが、同時に、細胞性免疫反応、無

菌性髄膜脳炎、小出血、血管原性浮腫などを克服することが求められていた。

VII-6. アルツハイマー病治療薬開発の失敗と既存薬からの開発

アルツハイマー病の病理修飾剤の開発は、動物実験のレベルまではスムーズに進むものの、この二十年間以上引き続き臨床試験において失敗を繰り返してきた。前述したように、 γ セクレターゼ修飾剤として期待されたr-flurbiprofen (Myriad社)もsemagacestat (Eli Lilly社)も開発中断を余儀なくされた。アミロイドワクチンについても、bapineuzumab、solanezumabの試験が中断となり、さらに大量グロブリン療法 (Intravenous immunoglobulin)も失敗した。このようにアルツハイマー病治療薬開発の困難さを思い知らされる結果が続いたことから、製薬企業の中には開発のリスクを低下させるために、既存の薬剤を中心にアルツハイマー病治療薬を探索するという方針に切り替えるところもあった。そのような例を一つだけ挙げておく。

Dimebonは、ロシアで古くから使用されてきた非特異的抗ヒスタミン剤である。ディメボンには、コリンエステラーゼ阻害作用、NMDA受容体阻害作用、ミトコンドリア透過性阻害作用などが報告され、さらにアルツハイマー病やハンチントン病モデル動物に対する効果があることから、アルツハイマー病を対象としたDimebonの臨床試験が行われた。Doodyらは、ロシアの11施設におけるMMSE10-24点の軽症から中等症のアルツハイマー病患者183名を対象として行われたDimebonのランダム化二重盲検試験の結果を報告したが(26)、この試験の結果は驚くほどきれいであった。この試験はコリンエステラーゼの使用が一般的には広がっていないロシアで行われたものであり、他薬剤の影響を受けずに試験が可能であるという利点が最大限に生かされた形となった。科学的知見を得るには、アルツハイマー病患者に6ヶ月あるいは1年間という長期間プラセボを投与する必要があるが、ほかの治療薬が入手できる現状では、患者に他の治療薬を投与しないという選択は倫理的に大きな問題となりうる。このような倫理的課題は、ロシアといういまだAChエステラーゼ阻害剤の投与が一般的になされていない地域

での試験を可能としたといえよう。

筆者は、Dimebonの臨床試験報告には二つの意味があったと考えている。FDAも、我が国の厚生労働省も、アルツハイマー病治療薬として承認されるための基準として、(1) ADAS-cogなどの心理検査において認知機能の改善が示されること、および、(2) CIBICなどの評価で臨床症状の改善が示されることの両方で効果を示すことが求めてきた。そして多くの候補薬剤が、この両方の基準をクリアできずに開発中止に追い込まれてきたのであるが、Dimebonの報告は、実際に認知機能改善と臨床症状の改善という二つの基準を満たしうる薬剤があるという事実を示したという点では意味があった。もう一つの意義は、既に開発されている薬剤の可能性を示した点であろう。Dimebonはもとも抗ヒスタミン剤として開発されていたが、新たなより特異性の高い抗ヒスタミン製剤が開発されたために使用されなくなっていた古い薬である。このような既知の薬剤に新たな適応を求めるという開発の方向性は、開発の費用を大幅に軽減しうるからである。

このような考えに基づいて、多くの既存薬にアルツハイマー病治療薬としての有効性が検討された。HMG CoA還元酵素阻害剤 (アトルバスタチン® atorvastatin、シンバスタチン® simvastatin)、インシュリン抵抗性糖尿病薬 (ロシグリタゾン® rosiglitazone)、ChE阻害作用とA β 産生阻害を併せ持つ作用 (フェンセリン® phenserine)、A β 重合阻害作用 (トラミプロセート® tramiprosate)、5-HT_{1A}アゴニスト剤 (ザリプロデン® xaliproden)などの臨床試験が行われたがいずれも有効性は見いだせなかった。

VII-7. 先制治療薬剤の開発

アミロイド免疫療法失敗はアルツハイマー病治療薬の開発がいかに困難かを思い知らされる結果であり、多くの議論を引き起こした。代表的な議論は、動物とヒトとの間のギャップをどのように考えたらいのかという点であり、脳内アミロイド除去はヒトの認知機能改善に役立つのか、アミロイドカスケード仮説は妥当なのか、さらには認知症の臨床試験における評価方法妥当なのかなどについて議論された。

アミロイドワクチンを受けた者は、脳内アミロイド量が

著しく低下しており、アミロイド低下の量は血清中抗体価とよく相関していた。しかしながら、著明なアミロイド減少を呈した患者において認知機能の改善が認められなかった。この動物実験と臨床治験の乖離について様々な議論がなされたが、アルツハイマー病患者脳内のアミロイドを除くだけでは臨床上の認知機能改善を期待できないのではないかと疑問が呈された。

これまでは、アミロイドカスケード仮説の妥当性が信じられてきた。アミロイド沈着をアミロイドワクチンが抑制することは期待通りとしても、その後引き続き起こる、炎症、タウの病理、フリーラジカルやカルシウム動員の変化などの病理過程がアミロイドワクチンにより抑制できるかどうかという点にも疑問が呈されており、いったんアミロイドにより惹起されたこのような病理過程は、アミロイドが除去されても抑制されないのではないかと考えられた。

このような議論の結果、アルツハイマー病の臨床治験のプロトコールが大きく見直された。アルツハイマー病においては臨床症状が発現する十年以上前から脳内アミロイド沈着、タウ蛋白の異常などの変化が起こっている。このことは、臨床症状が発現する前にバイオマーカーを活用することにより、近い将来に臨床症状が発症する可能性の高い個体を高い確率で選別することを可能にする。たとえば、家族性アルツハイマー病の変異遺伝子を有する個体、アミロイドPETによりアミロイド沈着を示す個体、脳脊髄液検査でアミロイド β 42レベル低下やタウ蛋白レベル、リン酸化タウ蛋白レベル上昇を示す個体などを選び出すことができる。

現在のアルツハイマー病治療薬の臨床治験は、アミロイド免疫療法を含めて、アミロイド沈着や神経原線維変化などの脳内病理があり、かつ、臨床症状が未だ出現する以前の個体を対象とするプロトコールで実施されている。すなわち、アミロイドPETやほかのバイオマーカー検査によりアミロイド沈着陽性を示す個体について、数年間の経過観察により、アルツハイマー病の臨床症状を呈するまでの期間を有意に抑制することができるかどうかを検討するというプロトコールに基づいて臨床治験が行われている。

VII-8. まとめ

もともとアミロイドカスケード仮説は家族性アルツハイマー病の知見から導き出されたものであった。家族性アルツハイマー病は、APP、PS-1、あるいはPS-2遺伝子の変異により惹起され、いずれの場合にもアミロイド β ₄₂/アミロイド β ₄₀の比率が上昇しており、アミロイド β ₄₂の増加が原因となっている。そして確かにアミロイド β ₄₂の増加は臨床症状が発現する十年以上前に起こっている。このようなアミロイドカスケード仮説は、家族性アルツハイマー病だけでなく、孤発性アルツハイマー病にもそのまま適応されてきたが、アルツハイマー病のアミロイドカスケード仮説には今後大幅な修正が求められるのかもしれない。

アミロイド免疫療法臨床治験は、ヒトにおいてアミロイド β の沈着以降の病理過程が、アミロイド β を除去することにより完全に回復できるかどうかについて大きな疑問が投げかけられ、アミロイド抗体により脳内に沈着したアミロイドを除去することができたとしても、認知症の臨床症状を発症している個体についてはその認知機能の改善は困難ではないかという意見が強くなった。いったんアミロイド β によりトリガーされた病理過程はアミロイド β がなくなっても走り続ける可能性が考えられる。アミロイド沈着以降の病理過程には、ミクログリア、炎症性サイトカインの関与が知られており、このような病理過程はアミロイド β なしに活性化されるのかもしれない。

APPとタウのダブルトランスジェニックのモデル動物においてタウの発現を低下させると病理過程が軽減されるという知見があるが、これはアミロイドとは無関係にタウの量によりその病理過程が変化しうることを示唆している。本稿では、タウの病理について十分に述べるができなかったが、タウのリン酸化レベルは、GSK3やCDK5などの蛋白リン酸化酵素とPP1、PP2A、PP2Bなどの蛋白脱リン酸化酵素により調節されている。アルツハイマー病脳内では過剰な蛋白リン酸化が起こっており、タウ蛋白も過剰にリン酸化されて不溶化して神経原線維変化を形成することから、タウのリン酸化酵素の抑制剤や脱リン酸化酵素の活性化剤などもアルツハイマー病治療薬としての可能性を有するが、現時点では治療薬として臨床に挙げられたものはない。

文献

- 1) Selkoe DJ, Ihara Y, Salazar FJ. Alzheimer's disease: insolubility of partially purified paired helical filaments in sodium dodecyl sulfate and urea. *Science*. 1982 Mar 5; 215(4537):1243-5.
- 2) Nishimura T, Hariguchi S, Tada K, Takeda M. Changes in water-soluble brain protein in normal and abnormal ageing. in (Asao Hirano and Koho Miyoshi eds.) "NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN THE ELDERLY", Igakushoin, Tokyo, pp.79-84, 1983.
- 3) Takeda M, Tada K, Nishimura T. Alteration of cytoskeletal proteins in Alzheimer's disease brain. *JANO* 3(4), 323-331, 1989.
- 4) Tanaka J, Murakoshi K, Takeda M, Kato Y, Tada K, Hariguchi S, Nishimura T. A high level of anti-GFAP autoantibody in the serum of patients with Alzheimer's disease. *Biomed Res* 9(3), 209-216, 1988.
- 5) Nukina N, Ihara Y. One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *J Biochem*. 1986 May; 99(5):1541-4.
- 6) Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem*. 1986 May 5; 261(13):6084-9.
- 7) Ihara Y, Nukina N, Miura R, Ogawara M. Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *J Biochem*. 1986 Jun; 99(6):1807-10.
- 8) Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P (2015). "Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis". *J. Psychopharmacol. (Oxford)*. 29 (7): 753-63.
- 9) Forbes SC, Holroyd-Leduc JM, Poulin MJ, Hogan DB (December 2015). "Effect of Nutrients, Dietary Supplements and Vitamins on Cognition: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". *Can Geriatr J*. 18 (4): 231-45. doi:10.5770/cgj.18.189. PMC 4696451. PMID 2674083
- 10) Geng J, Dong J, Ni H, Lee MS, Wu T, Jiang K, Wang G, Zhou AL, Malouf R (2010). "Ginseng for cognition". *Cochrane Database Syst Rev* (12): CD007769. doi:10.1002/14651858.CD007769.pub2. PMID 2115438
- 11) Laws KR, Sweetnam H, Kondel TK (November 2012). "Is Ginkgo biloba a cognitive enhancer in healthy individuals? A meta-analysis". *Hum Psychopharmacol*. 27 (6): 527-33. doi:10.1002/hup.2259. PMID 23001963.
- 12) Fond G, Micoulaud-Franchi JA, Brunel L, Macgregor A, Miot S, Lopez R, Richieri R, Abbar M, Lancon C, Repantis D (September 2015). "Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review". *Psychiatry Res*. 229 (1-2): 12-20. doi:10.1016/j.psychres.2015.07.006. PMID 26187342.
- 13) Giurgea C (1972). "[Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology] ("Vers une pharmacologie de l'active integrative du cerveau: Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie")". *Actual Pharmacol (Paris) (in French)*. 25: 115-56.
- 14) Gualtieri F, Manetti D, Romanelli MN, Ghelardini C (2002). "Design and study of piracetam-like nootropics, controversial members of the problematic class of cognition-enhancing drugs". *Curr. Pharm. Des*. 8 (2): 125-38. doi:10.2174/1381612023396582. PMID 11812254.
- 15) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 1982 Mar 5; 215(4537):1237-9.
- 16) Ogane N, Giacobini E, Struble R. Differential

- inhibition of acetylcholinesterase molecular forms in normal and Alzheimer disease brain. *Brain Res* 1992; 589, 307-312.
- 17) Schegg KM, Nielsen S, Zweig RM, Peacock JH. Decrease in membrane-bound G4 form of acetylcholinesterase in postmortem Alzheimer brain. *Prog Clin Biol Res* 1989, 317, 437-452.
- 18) Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Müller-Hill B. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*. 1987 Feb 19-25;325(6106):733-6.
- 19) Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, Zavitz KH, Swabb EA, Laughlin MA, on behalf of the Tarenflurbil Phase II Study investigators: Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 483-93
- 20) Schenk D, et al: Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400: 173-177, 1999.
- 21) Janus C, et al: A β peptide immunization reduces behavioral impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 408: 979-982, 2000.
- 22) Bard F, et al: Peripherally administered antibodies against amyloid β -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 6: 916-919, 2000.
- 23) Hock C, et al: Generation of antibodies specific for β -amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nat Med* 8: 1270-1275, 2002.
- 24) Hock C et al: Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 38: 547-554, 2003.
- 25) Orgogozo JM, et al: Subacute meningoencephalitis in subset of patients with AD after A β immunization. *Neurology* 61: 46-54, 2003.
- 26) Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, Seely L, Hung D, on behalf of the dimebon investigators: Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207-15.

あとがき

本小冊子の執筆にあたり、第一回から第二十回までのABC研究会の歴史を振り返って見たが、一口に二十年間といっても、思い返すといういろいろなことがあった。

手元にある第十回研究会のプログラムを見ると、2008年10月18日にホテル阪神クリスタルルームにおいて開催されている。シンポジウム1は「分子ストレスと精神神経疾患」のタイトルで鍋島俊隆先生(名城大学)座長のもとに浦野四郎先生(芝浦工大)、今泉和則先生(宮崎大学)、上原孝先生(北海道大学)、北村佳久先生(京都薬科大学)が講演され、シンポジウム2は「きれいな脳」のタイトルで、武田雅俊(大阪大学)座長のもとに、仙波純一先生(さいたま市立病院)、野呂健二先生(名古屋大学)、金生由紀子先生(東京大学)、阿部隆明先生(自治医科大学)が講演され、シンポジウム3は「うつ病の感情・行動・認知」タイトルで新井平伊先生(順天堂大学)を座長として、神庭重信先生(九州大学)、大森哲郎先生(徳島大学)、加藤忠史先生(理化学研究所)、岩田仲生先生(藤田保健衛生

大学)が講演されている。まさにオールジャパンから選抜された各領域の第一人者による講演を拝聴させていただいたことが解る。あらためて、25分という短い講演時間にもかかわらず、ご登壇いただきすばらしい講演をしていただいた先生方に厚く御礼申し上げたい。

本研究会のもう一つの特徴は、活発な質疑応答であったように思う。座長を担当する時には、毎回の質問者の多さのために時間が超過してしまうことが多かった。座長を務めていただいた先生方は冷や冷やものであったと思うが、それも今となっては楽しい思い出である。時間切れで割愛せざるを得なかった質問者は、研究会終了後の情報交換会において学術的な会話を楽しんでおられる姿をそばから拝見したことも本研究会の思い出の一つである。

本研究会に関わっていただいた多くの先生方の益々のご健勝とご活躍を祈念してあとがきを終わりたいと思う。

武田雅俊



第19回ABC研究会（2017年10月21日情報交換会にて）

感情・行動・認知研究会