

資料

図1.1 つの課題から出版された英語論文数の分布

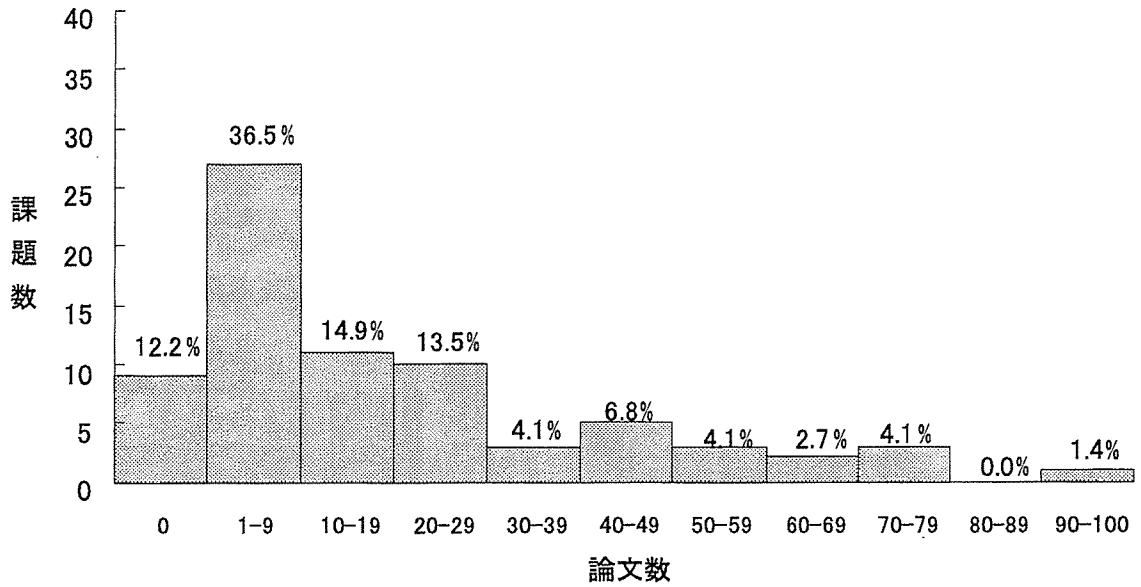


図2. 被引用回数の分布(全体)

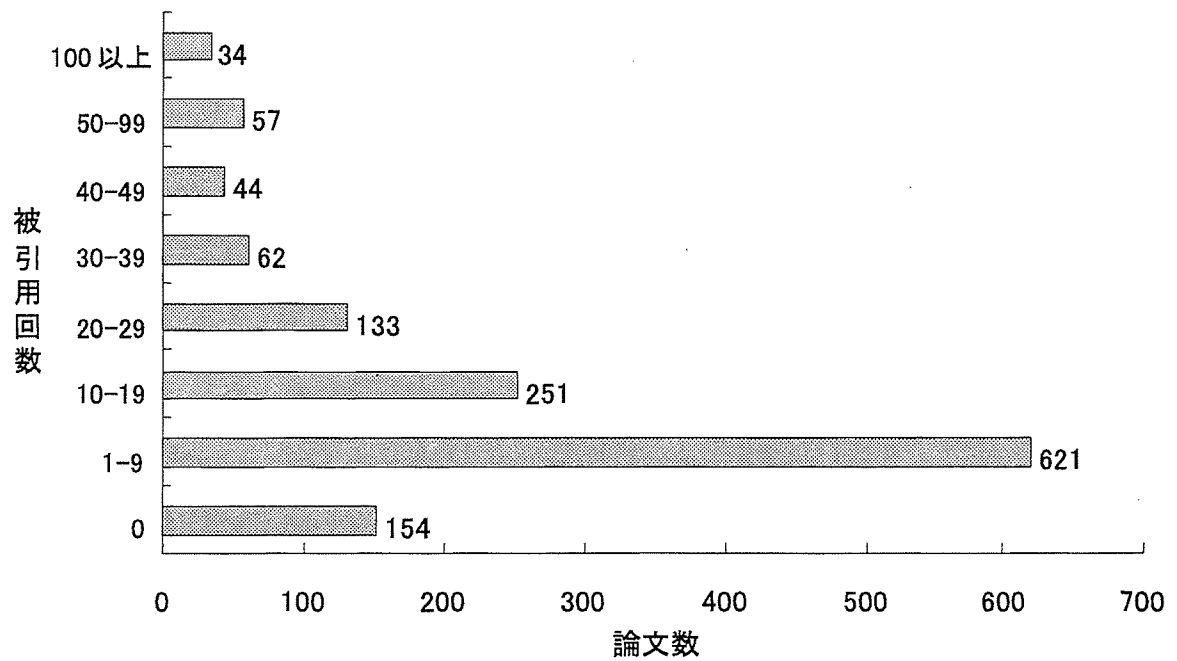


図3.被引用回数が1以上の論文の出版年

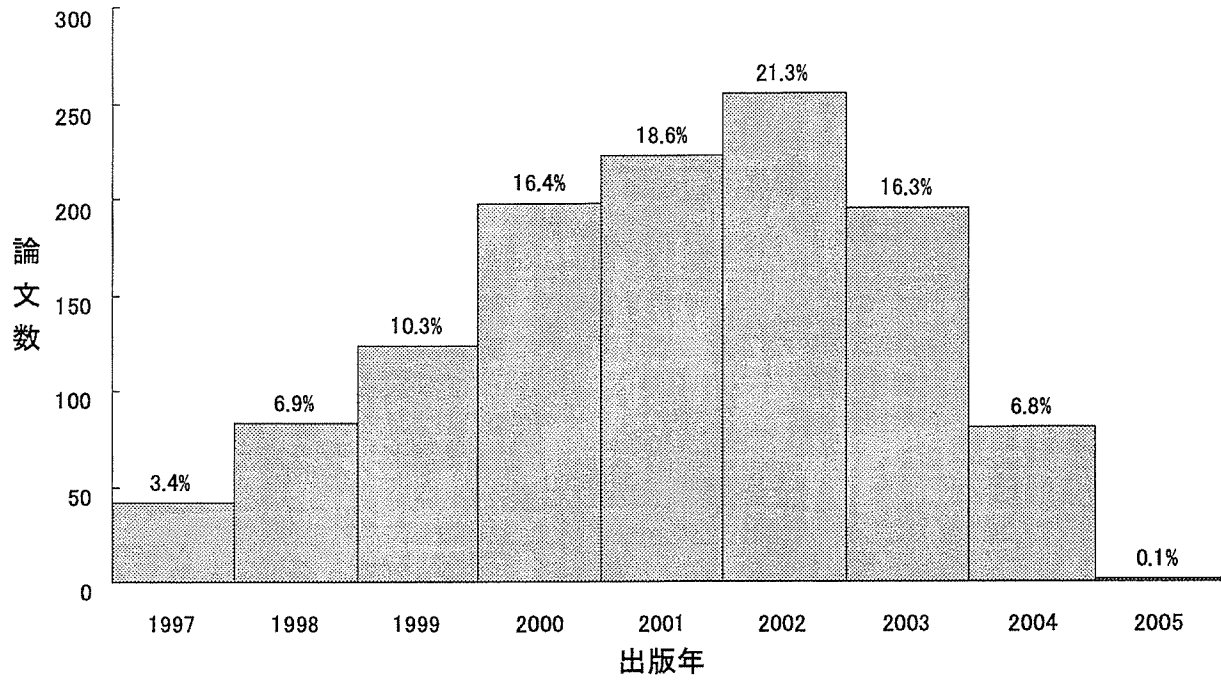


図4.被引用回数が0回の論文の出版年

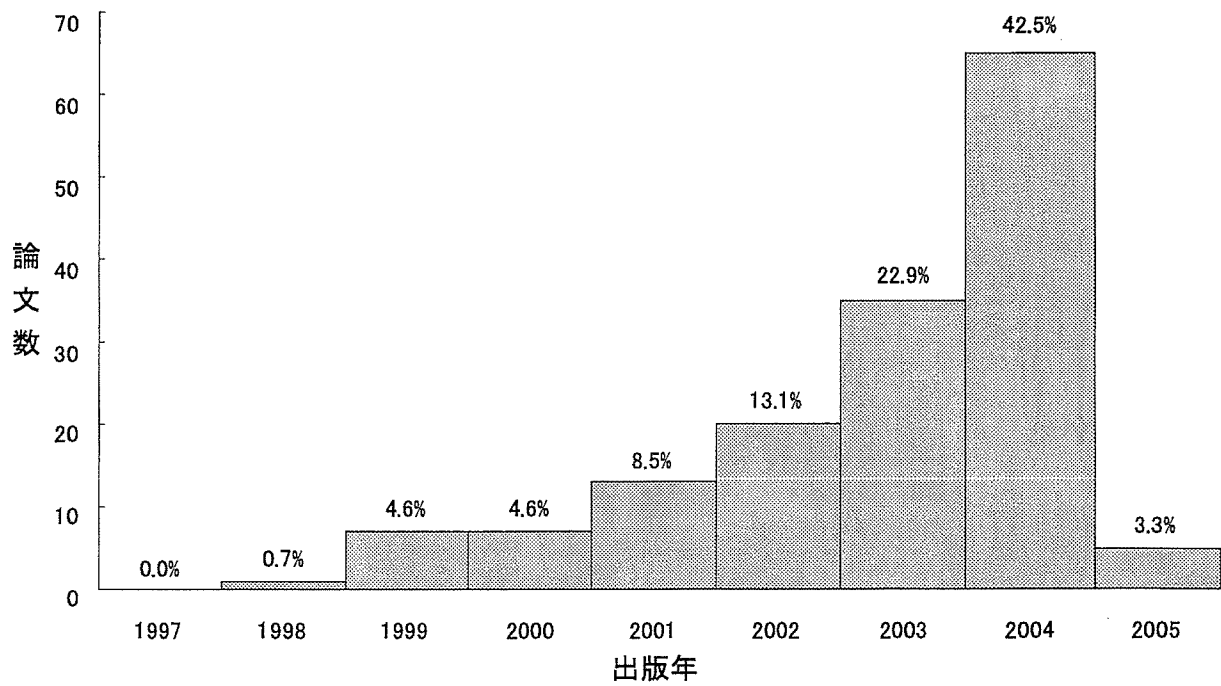


表1. 成果から発表された論文を引用した論文の著者の住所

引用回数	国
6331	USA
3523	Japan
1303	Germany
1178	England
900	France
732	Canada
661	Italy
358	Netherlands
322	Australia
315	Spain
313	Sweden
309	Switzerland
219	Belgium
211	South Korea
209	Peoples R China
208	Israel
154	Finland
143	Scotland
133	Austria
127	Taiwan
126	Denmark
107	Brazil
103	Poland
85	Russia
69	Turkey
64	Hungary
64	Norway
60	India
53	New Zealand
53	Singapore
46	Ireland
45	Argentina
43	Wales
36	Portugal
35	Mexico
28	Czech Republic
28	Greece
25	Chile
20	North Ireland
13	Iran
12	South Africa
10	Thailand
10	Ukraine
9	Cuba
9	Slovakia

引用回数	国
9	Uruguay
9	Yugoslavia
7	Bulgaria
7	Croatia
7	Saudi Arabia
7	Tunisia
6	Iceland
6	Kuwait
5	Colombia
5	Slovenia
5	Venezuela
4	Jordan
4	Nigeria
3	Costa Rica
3	Egypt
3	Estonia
3	Ethiopia
3	Lebanon
3	Luxembourg
3	Malta
3	Romania
3	U Arab Emirates
2	Algeria
2	Kenya
2	Lithuania
2	Mali
2	Oman
2	Tanzania
2	Trinidad & Tobago
2	Vietnam
1	Bangladesh
1	Byelarus
1	Cameroon
1	Ghana
1	Guadeloupe
1	Guatemala
1	Jamaica
1	Latvia
1	Martinique
1	Morocco
1	Pakistan
1	Panama
1	Peru
1	Philippines
1	Rep of Georgia

表2. 論文の分野別の被引用回数、論文数、平均被引用回数

被引用回数合計	分野	論文数	平均被引用回数
10499	NEUROSCIENCES & BEHAVIOR	644	16.3
3207	BIOCHEMISTRY & BIOPHYSICS	169	18.98
3152	MOLECULAR BIOLOGY & GENETICS	130	24.25
1799	NEUROLOGY	138	13.04
1783	CELL & DEVELOPMENTAL BIOLOGY	46	38.76
1378	RESEARCH/LABORATORY MEDICINE & MEDICAL TECHNOLOGY	34	40.53
830	MEDICAL RESEARCH, DIAGNOSIS & TREATMENT	29	28.62
656	MEDICAL RESEARCH, GENERAL TOPICS	41	16
514	IMMUNOLOGY	25	20.56
286	PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY	26	11
228	PSYCHIATRY	34	6.71
199	MULTIDISCIPLINARY	7	28.43
189	CARDIOVASCULAR & HEMATOLOGY RESEARCH	14	13.5
174	MEDICAL RESEARCH, ORGANS & SYSTEMS	15	11.6
145	MICROBIOLOGY	10	14.5
127	CLINICAL PSYCHOLOGY & PSYCHIATRY	44	2.89
121	HEMATOLOGY	9	13.44
120	EXPERIMENTAL BIOLOGY	10	12
116	NO CATEGORY	25	4.64
93	GENERAL & INTERNAL MEDICINE	19	4.89
73	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & IMAGING	3	24.33
71	CARDIOVASCULAR & RESPIRATORY SYSTEMS	6	11.83
61	PSYCHOLOGY	8	7.63
57	CHEMISTRY & ANALYSIS	8	7.13
54	ENDOCRINOLOGY, NUTRITION & METABOLISM	6	9
49	PEDIATRICS	11	4.45
46	ONCOGENESIS & CANCER RESEARCH	5	9.2
45	CLINICAL IMMUNOLOGY & INFECTIOUS DISEASE	6	7.5
44	PHYSIOLOGY	7	6.29
36	ANESTHESIA & INTENSIVE CARE	7	5.14
35	ONCOLOGY	4	8.75
32	ANIMAL & PLANT SCIENCE	2	16
25	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	10	2.5
24	PHARMACOLOGY/TOXICOLOGY	2	12
22	ANIMAL SCIENCES	1	22

表2(続き). 論文の分野別の被引用回数、論文数、平均被引用回数

被引用回数合計	分野	論文数	平均被引用回数
21	INORGANIC & NUCLEAR CHEMISTRY	3	7
11	INSTRUMENTATION & MEASUREMENT	2	5.5
10	PLANT SCIENCES	1	10
6	PUBLIC HEALTH & HEALTH CARE SCIENCE	1	6
5	OPHTHALMOLOGY	1	5
5	REPRODUCTIVE MEDICINE	2	2.5
4	CHEMISTRY	1	4
4	SURGERY	1	4
2	ENDOCRINOLOGY, METABOLISM & NUTRITION	1	2
2	ORTHOPEDICS, REHABILITATION & SPORTS MEDICINE	1	2
1	ENVIRONMENTAL MEDICINE & PUBLIC HEALTH	1	1
1	ORGANIC CHEMISTRY/POLYMER SCIENCE	1	1
0	BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY	1	0
0	REHABILITATION	1	0

図5～図9:論文数と被引用回数の分布

図5. 神経疾患の病態研究

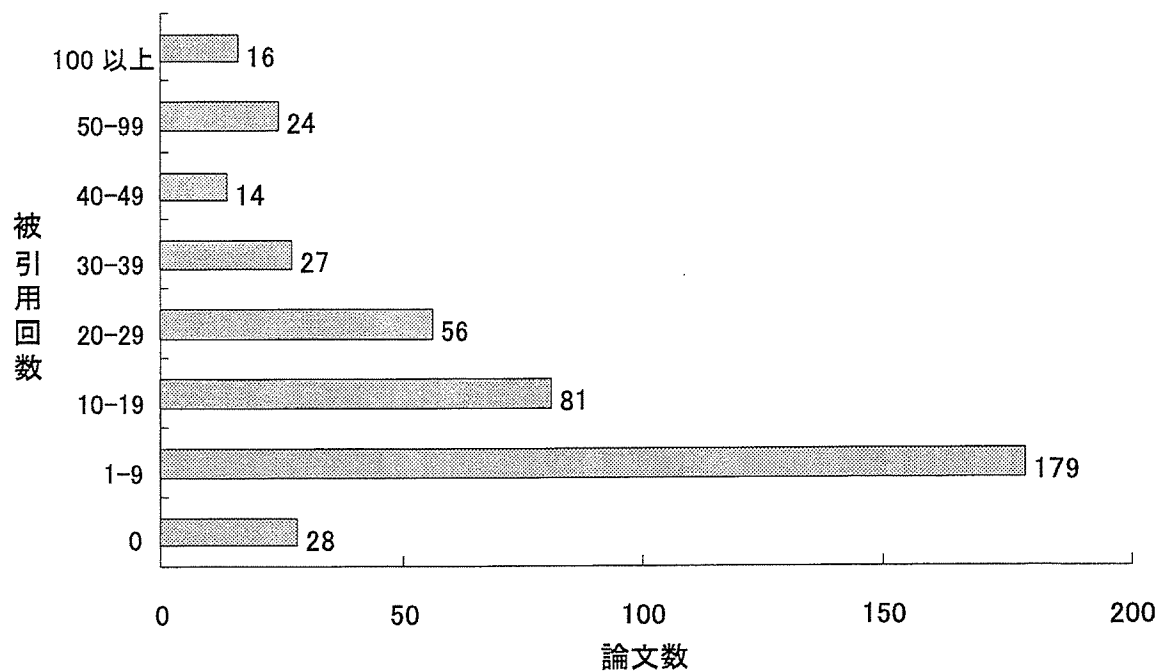


図6. 神経疾患の基礎研究

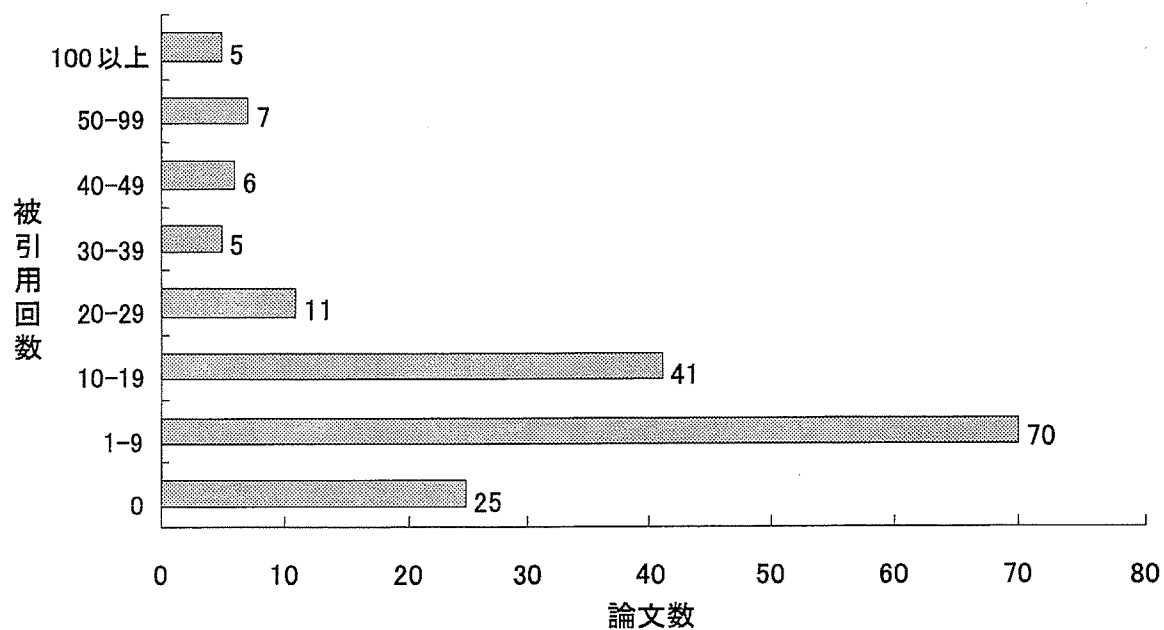


図7. 精神疾患の生物学的研究

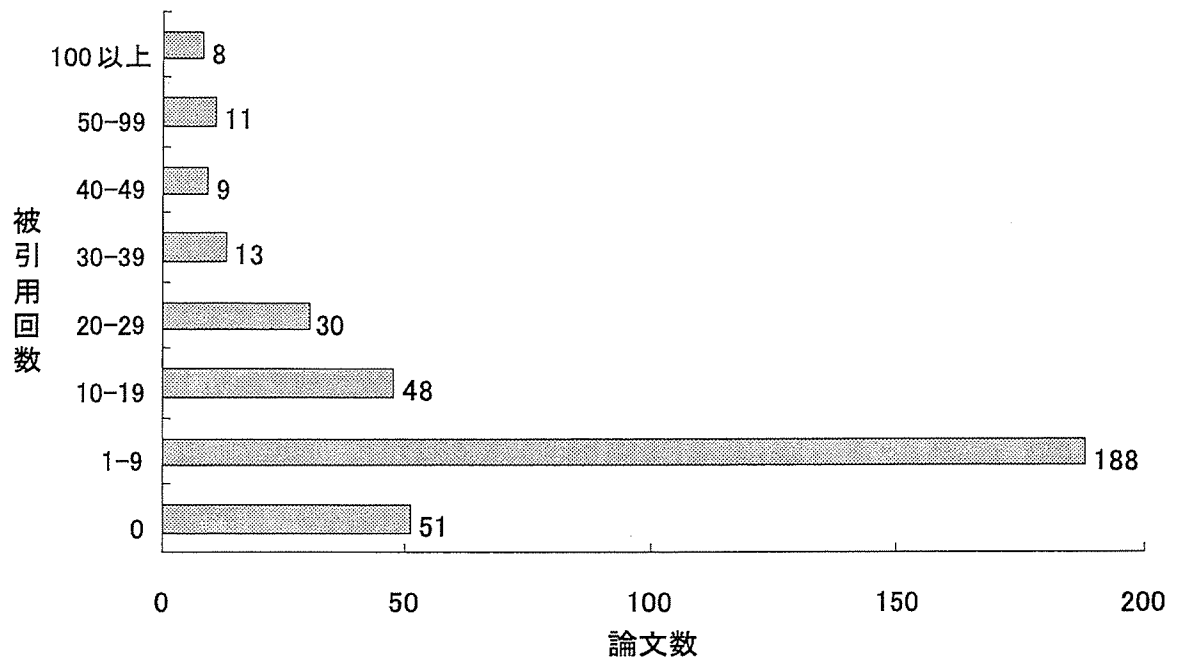


図8. 精神医学における心理・社会学的研究

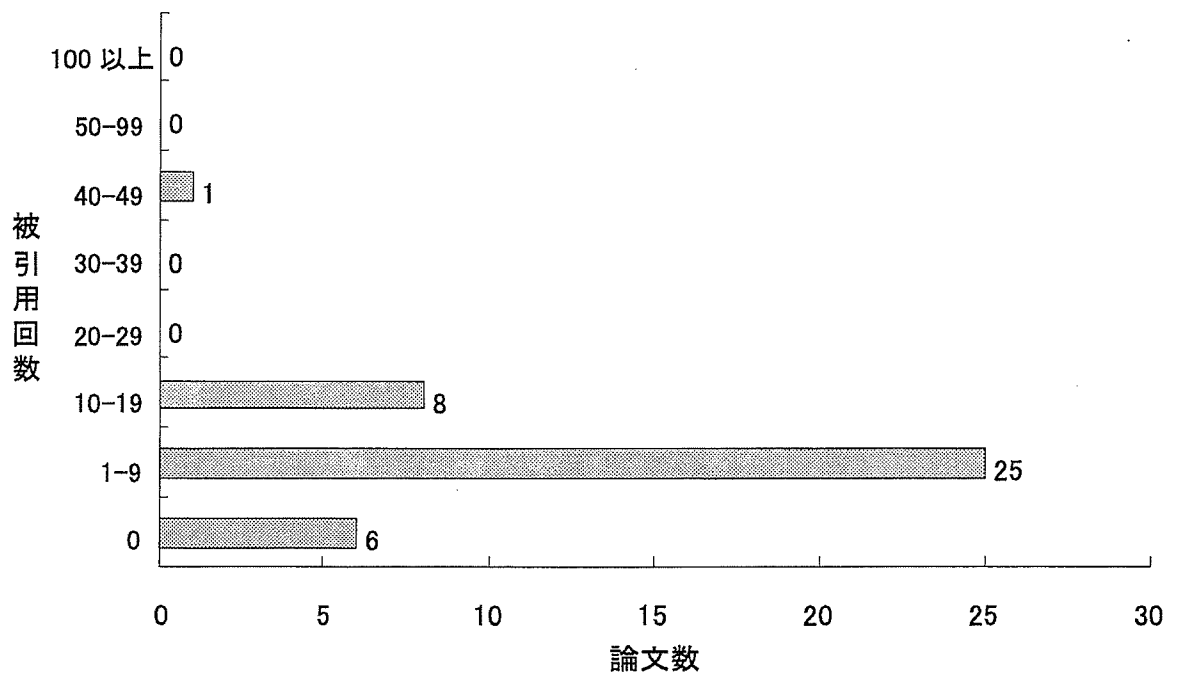


図9. 筋疾患の病態と治療に関する研究

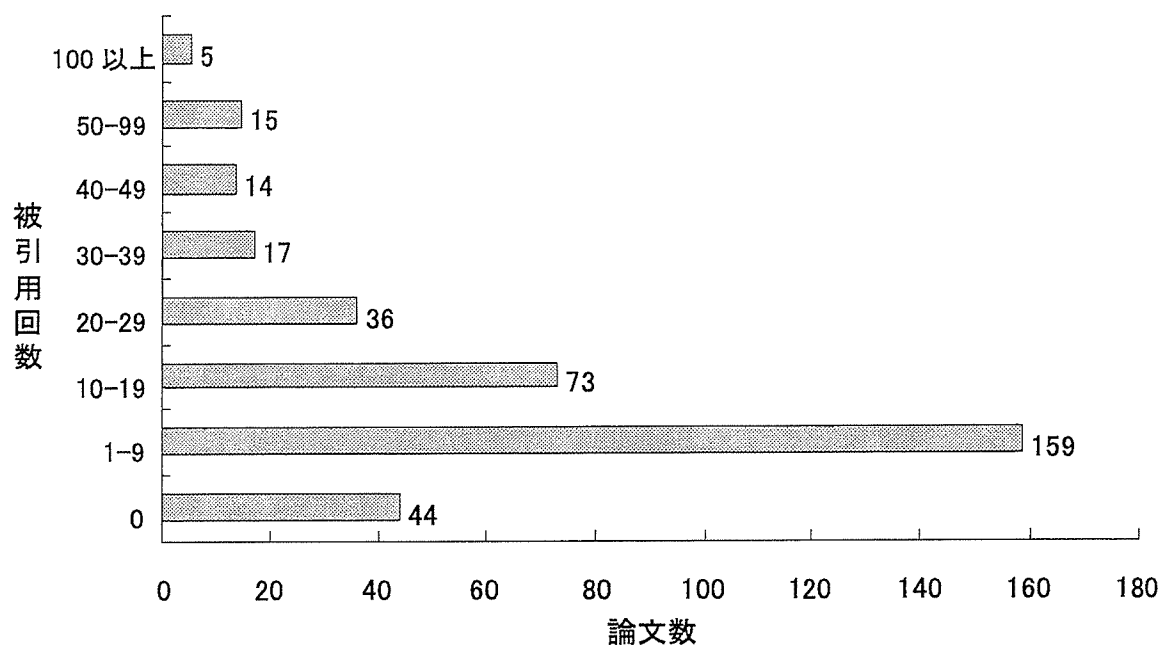


表3. 全体及び分野別の被引用回数分布

論文数平均 (SD)	全体 (73 課題)		神経疾患の病態研 究 (20 課題)		神経疾患の基礎研 究 (16 課題)		精神疾患の生物学 的研究 (15 課題)		精神医学における 心理・社会学的研究 (15 課題)		筋疾患の病態と治療 に関する研究 (8 課題)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	154	11.2	28	6.6	44	12.1	51	14.2	6	15.0	25	14.7
1-9	627	45.6	179	42.1	159	43.8	188	52.5	25	62.5	70	41.2
10-19	256	18.6	81	19.1	73	20.1	48	13.4	8	20.0	41	24.1
20-29	137	10.0	56	13.2	36	9.9	30	8.4	0	0.0	11	6.5
30-39	63	4.6	27	6.4	17	4.7	13	3.6	0	0.0	5	2.9
40-49	44	3.2	14	3.3	14	3.9	9	2.5	1	2.5	6	3.5
50-99	59	4.3	24	5.6	15	4.1	11	3.1	0	0.0	7	4.1
100 以上	34	2.5	16	3.8	5	1.4	8	2.2	0	0.0	5	2.9
合計	1374	100.0	425	100.0	363	100.0	358	100.0	40	100.0	170	100.0
平均	17.8		23.8		26.5		15.0		6.3		15.9	
SD	42.4		58.8		13.4		37.8		8.3		29	
中央値	7		10		7		5		3.5		7	

Ⅱ. 分担・協力研究報告書

久野分担研究班

分担研究報告書

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-

神経疾患の病態研究のあり方に関する研究

分担研究者 久野貞子 国立精神・神経センター武蔵病院 副院長

A. 研究目的

今後のこころの健康科学研究事業のあり方を検討するために、現在までに行われた研究課題の成果を総括し、提言を行うことを目的とした研究を行った。

B. 研究方法

平成9年度から平成13年度（脳科学研究事業）および平成14年度から平成15年度（こころの健康事業）に採択され、平成15年度までに終了した84課題の主任研究者による自己評価をもとに、現在までの成果の総括と今後の研究についての提言を行った。（調査の詳細については樋口分担研究者報告書に記載。）
収集された自己評価のうち、神経疾患の病態研究21課題の研究業績、主任研究者の自己評価に対する見解を4項目に分けて記載する。

C. 研究結果と考察

1) 学術的観点からの評価

一領域の資料であるが、個々の研究課題の内容はレベルが均一でないから、これらを総合的に評価することは容易でない。総合評価を定量的に実施するために、個々の研究課題のレベルを、評価者の判断で、「優秀」、「平均レベル以上」、「平均レベル以下」の3段階に分類することを試みた。「優秀」と判断された研究課題は約29%、「平均レベル以上」が約42%、「平均レベル以下」と考えられる課題が約29%であった。したがって、評価した課題の71%は研究助成に十分値する研究内容であったと結論される。さらに、「優秀」と判断された研究課題が29%に達したという結果は、この領域には優れた研究課題提案が多いことを示唆する。

本領域は、神経変性疾患の研究課題が主であった。したがって、パーキンソン病に関する課題も含まれていた。パーキンソン病に関与する研究課題は他の課題と比較して、特に、内容のレベルが

高い傾向が見られた。このことは、研究レベルは研究課題にも依存することを示唆する。近年、パーキンソン病はこの疾患関連遺伝子の変異の同定を契機として、 α -synuclein、parkin などの機能解析により、その研究に著しい発展が見られた。そのような進展を示している領域に優れた研究提案が集中するのであろう。

社会的関心からアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)に関する研究課題の提案も多いが、これらの疾患の研究歴史は長く、また長期間にわたって解決の breakthrough が見られていない。これを反映して、飛躍的な進展が期待できるような研究提案は少なかった。アルツハイマー病、ALS は臨床の研究テーマとしては魅力的であるが、研究課題としては実用的、独創的な新規の具体的アプローチを選択することが望ましい。

大多数の提案が疾患の理解を向上させるための研究内容を記載するだけでなく、明確に疾患の治療を目標としている点は、臨床研究として高く評価できる。

学術的観点からの総合評価として、これらの研究課題の大多数は研究内容のレベルが高く、アプローチが的確であり、提案内容が具体的で目標が明確な、優れた提案と結論される。

2) 行政的観点からの評価

上記の学術的観点からの評価の場合と同様に、個々の異なった研究課題を総合的に行政的観点から評価するのは困難である。しかし、これらの研究提案の大多数は疾患の理解を高め、その治療を目標とした臨床医学に関する課題である。したがって、その行政的観点からの評価は疾患による弊害、困難に対しての対策がどのように進行しているかという点に向けられる。学術的観点に記載したように、パーキンソン病の研究に関して著しい成果が見られた。パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで発症頻度の高い神経変性疾患である。したがって、遺伝子探索から、この疾患の原因蛋白の機能解析において新規の発見が報告されている事実は、行政的に高いインパクトを提供していると云える。例えば、パーキンソン病では炎症性サイトカインと神経栄養因子の減少に起因する神経細胞死が誘発されるといった情報はこの分野の行政的観点に新たな計画を提供するのであろう。

アルツハイマー病の診断は、一般に困難ではないと考えられているが、それは疾患の進行により認知機能が既に明らかに障害されている場合で、早期治療を可能とする、早期診断は容易でない。早期診断には疾患を客観的に証明する生物学的マーカーが必要であり、そのようなマーカーの確

立を目的とした研究も実施し始めている趨勢は行政的観点から高く評価されるべきである。これと関連して、アルツハイマー病ではガンマーセレクターゼ活性が上昇するという発見は、この疾患の病因の理解と治療に多大な貢献を与える可能性があると予測される。

神経変性疾患の研究課題の内容を総括的に見ると、この領域の研究は近年、著明に進展し、その結果、行政的観点からも活発な活動を示していると評価される。

3) 医学、医療への貢献度

脊髄髄膜瘤の脊髄・末梢神経機能回復法の開発に関する研究はこの疾患の発生率が本邦で増加しているため、研究の続行は必要と思われるが、この研究課題の記載から判断して、医学・医療に貢献している実績は見られない。前述のように、パーキンソン病に関する研究課題には優れた内容が多い。特に、parkin が ubiquitin ligase E であることの発見は、この疾患の治療に対する大きな貢献と考えられる。これらの研究成果から、今後、新たなパーキンソン病治療薬の開発が推進されると予測される。傍腫瘍性神経症候群では鑑別診断が困難であり、特異的抗体による診断法を開発する試みがなされているが、この方法の樹立も重要な計画と思われる。

前述したように、ALS の治療に関しては新規の具体的な進展は見られなかったが、変異 SOD1 を導入したトランスジェニックラットによる ALS 動物モデルの開発は今後の ALS 研究に新規な発展を与える可能性がある。

学術的観点から見ると、神経変性疾患を主とする、これら 21 編の研究課題の大多数は高く評価される。しかし、医学・医療への貢献度という観点では、疾患の治療が最大の関心事である。パーキンソン病は薬物により、その進行を遅延させることはできるが、完全な治癒を見ることは、現況では、不可能である。また、神経変性疾患では、現在、その進行を遅延させることすら困難な場合も多い。その意味では、神経変性疾患の研究の医学・医療への貢献の現状は必ずしも満足すべき状態とは言い難い。

4) 今後とりくむべき課題

神経変性疾患の治療は容易な課題ではない。多くの問題が検討され、有益な手法の開発が試みられているが、その結果は、楽観できる状況ではない。有益な手法の開発が不可能な場合の状況の検討が今後の課題である。例えば、脊髄髄膜瘤では、モデルの開発が必須であるが、まだ、達成されていない。そのような状況をいかに解決するかが今後の問題である。

先に記載したように、パーキンソン病の研究では近年、著しい進展が見られた。特に、家族性パーキンソン病の原因遺伝子である parkin によってコードされるパーキン蛋白の機能解析は今後、重要な情報を提供すると予測される。現在、パーキン遺伝子のノックアウトマウスが作製され、これは、妥当な期待できるアプローチと考えられるが、ノックアウトマウスにより著明な行動の変化は観察されなかった。この結果をどのように解釈するかは、現在、不明であるが、それ自身、重要な示唆を与える結果である。

パーキンソン病の原因遺伝子の追究は有意義な試みであることは疑いない。しかし、家族性に見られるのはパーキンソン病の 10～15%で、この疾患の大多数は孤発性である。したがって、孤発性パーキンソン病の発生機序の解析は、明らかに、今後とりくむべき課題の一つである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

分担研究報告書

-こころの健康研究のあり方に関する研究-

神経疾患の病態研究のあり方に関する研究

分担研究者 樋口 輝彦 国立精神・神経センター武蔵病院 院長

分担研究者 久野 貞子 国立精神・神経センター武蔵病院 副院長

A.研究目的

こころの健康科学研究事業は、脳とこころの分野の研究の改善と促進を目的として平成14年に発足した。この目的のために、上記の分野の研究提案を公募し、最初、採択された研究課題の内容は研究者の自己評価の記載に基づいて把握し、その検討を試みた。しかし、その後、これらの評価をより客観的にするために、各研究課題の発表論文のリストを作成し、さらに個々の発表論文の引用頻度を調査した。

B.研究方法

対象とした研究課題は脳科学研究事業(平成13年度)およびこころの健康事業(平成14、15年度)に採択された研究提案で、総数は84課題であった。本分担研究報告は神経疾患の病態研究の現状を対象としたが、これらの84課題には、神

経疾患の病態研究21課題が含まれていた。これらの研究の継続年数は大多数において1～3年であった。

C.研究結果と考察

1) 学術的観点からの評価

昨年度の分担研究報告書では、対象とした神経疾患の病態研究課題の内容を「優秀」、「平均レベル以上」、「平均レベル以下」の3段階に分類することを試みた。その結果、「優秀」と判断された研究課題が約29%、「平均レベル以上」が約42%、「平均レベル以下」と考えられる課題が約29%であった。今年度は、神経疾患の病態研究課題に関して発表された論文、410編の被引用回数を調査した。その結果、被引用回数が100回以上の論文が16編、0回が28編で、約42%(175編)の発表論文の被引用回数は10回未満(1～9回)である

ことが、明らかとなった。引用回数が多いトップ 29%の論文は「優秀」のレベルであると仮定されるが、これらの優秀な論文の平均引用回数は 37 回であった。

昨年度の報告にも記載したように、近年、神経変性疾患の研究、特にパーキンソン病の研究には著しい進展が見られた。これを反映して、神経変性疾患に関する研究提案にはパーキンソン病に関連する課題が多く、またこれらの研究提案の多数は優れた内容であった。学術的観点からの研究提案の総合評価はきわめて高く、この結果から、こころの健康科学研究事業の実施は、研究内容の改善にも貢献していることが示唆された。

2) 行政的観点からの評価

本研究報告は神経疾患の病態研究のみを対象としたが、研究課題の内容は個々の提案において著しく異なっていた。しかし、いずれの研究課題においても、比較的共通していたのは、疾患の治療を目的とした臨床医学的アプローチであった。近年、臨床医学においても、分子レベルの基礎的研究の実施の趨勢が見られるが、本分担研究において調査した研究提案の課題は、たとえ、分子、遺伝子レベルでの解析を目標としていても、疾患の原因究明と治療法の開発、機能的解析を主たる研究のターゲットとしている。このアプローチは、

実用的であり、行政的な観点からも高く評価できる。

3) 医学、医療への貢献度

パーキンソン病は発症頻度が比較的高い神経変性疾患である。パーキンソン病の責任変異遺伝子としての parkin の発見は、この疾患の基礎研究と治療の開発に重要な貢献となった。神経変性疾患の研究には、しばしば、動物モデルの作成と、その解析が用いられている。このアプローチは病態研究および治療法開発に有用であり、本研究報告にも神経変性疾患の研究課題として提案されている。しかし、このアプローチのみで、疾患の成因などの根本的な疑問点が解決された例は少ない。したがって、このアプローチは特定の問題あるいは疑問点の検討に際しては有意義であるが、疾患モデル動物の作成自身は特に推奨されるべき研究手法とは考えられない。

4) 今後とりくむべき課題

Parkin によって実証されたように、神経変性疾患の責任遺伝子の発見は、この分野の研究を飛躍的に進展させた。責任遺伝子の網羅的解析は現在、進行中の残された研究課題であり、今後、さらに推進すべき研究領域と考えられる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし

分担研究報告書

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-

神経疾患の病態研究のあり方に関する研究

分担研究者 久野 貞子 国立精神・神経センター武蔵病院 副院長

A. 要旨

本研究の目的は、平成9年度から平成13年度(脳科学研究事業)および平成14年度から平成15年度(こころの健康科学研究事業)の7年間に行われた研究事業において採択された研究課題のうち、神経疾患の病態研究のあり方に関する研究成果を総括し、今後のこころの健康科学研究事業のあり方を検討することにある。初年度(平成16年度)は、それまでに終了した33課題中、回答が得られた23研究課題(70%)について、各主任研究者による研究の自己評価をもとにして領域別にそれらを総括した。次年度(平成17年度)は、発表論文数とその引用頻度を指標として評価した。最終年度の平成18年度は、「こころの健康科学研究—現状と課題—」続編(仮称)に、神経疾患の病態研究分野で優れた業績が見られたパーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症等の神経疾患分野

の主たる研究者に分担執筆を依頼し、研究成果のまとめと今後の研究のあり方に関する提言を記載していただき、分担研究者の最終的な総括を加えて発行する。

B.過去2年間の調査研究のまとめ

初年度(平成16年度)の各主任研究者の自己申告による論文数は英文論文550編(1課題あたり約22.9編)、邦文論文は106編(1課題あたり約4.4編)であった。収集された自己評価のうち、主任研究者の自己評価に対する見解を1)学術的観点からの評価、2)行政的観点からの評価の2項目に分けて検討した。学術的観点からの評価では、総合評価を定量的に実施するために、個々の研究課題のレベルを、評価者の判断で、「優秀」、「平均レベル以上」、「平均レベル以下」の3段階に分類した。「優秀」と判断された研究課題は29%、「平均レベル以上」が42%、「平均レ

ベル以下」と考えられる課題が29%であった。従って、評価した課題の71%は研究助成に値する研究内容と評価された。さらに、優秀と判断された研究課題が29%に達したという結果は、この領域には優れた研究課題提案が多いことを示唆する。行政的観点からの評価では、上記の学術的観点からの評価と同様に、個々の異なった研究課題を総合的に行政的観点から評価するのは困難である。しかし、難治性の神経変性疾患や免疫異常等が関連する疾患の行政的観点からの評価は、疾患による弊害、困難に対しての対策がどのようになされたかという点に向けられる。その中では、それぞれの分野に見合った成果が得られており、特に家族性パーキンソン病での遺伝子探索から原因蛋白の機能解析において新規の発見が報告されていることは、行政的にも高いインパクトを与えたといえる。平成17年度は、神経疾患の病態研究課題に関して発表された英語論文550編中、Thomson Scientific社が提供する学術文献データベース Web of Science に収録されていた410編の被引用回数を調査した。その結果、引用回数が1-9回の論文が179編と最多であったが100回以上引用された論文も16編あった。引用回数の多いトップ29%の論文は「優秀」のレベルであると仮定されるが、これらの優秀な論文の平均被引用回数は37回であっ

た。

C. 今後の研究の方向性

家族性パーキンソン病の遺伝子探索研究の他に、家族性 ALS 研究に関連して、変異 SOD1 を導入したトランスジェニックラットによる動物モデルの開発研究など今後の孤発性神経変性疾患の研究に新規の発展が期待できる優れた研究成果が得られている。医学・医療への貢献度という観点からは、疾患の治癒が最大の関心事である。例えば神経変性疾患の中では最も治療方法が開発されたパーキンソン病においても、薬物により病態の進行を遅延させることは可能であるが、完全な治癒を見ることは、現況では不可能である。ALS など他の神経変性疾患では、現在、病態の進行を遅延させることすら、困難と考えられる。その意味では、神経変性疾患の研究の医学・医療への貢献の現状は必ずしも満足すべき状態とは言い難い。

D. 今後取り組むべき課題

今後取り組むべき課題は、神経疾患の病態研究課題から得られた論文の被引用回数は、脳科学・こころの健康科学研究の分野の中では最多であり各研究課題自体は優れたものが多かったが、今後は家族性パーキンソン病や家族性 ALS 等から

得られた遺伝子探索研究の成果を、疾患の大多数を占める孤発性の変性疾患の発生機序の解析に取り入れることが今後の課題の一つであろう。

E. 文献

なし

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし