

Ⅱ. 分担・協力研究報告書

山村分担研究班

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-

神経疾患の基礎研究のあり方に関する研究

分担研究者 山村隆 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第六部 部長

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。）

調査対象となった課題のうち、神経疾患の基礎研究18課題の研究業績、および回答が寄せられた14編の自己評価に対して、評価者の見解を4項目に分けて記載する。

C. 研究結果と考察

2) 学術的観点からの評価

18課題を研究者の所属別に分類すると、厚生労働省ナショナルセンターが6件、大学医学部基礎系部門が7件、臨床系部門が3件、薬学部が2件であった。それぞれの扱うテーマには広がりがあり、一律に論じることは不可能である。

しかし、提案されたプロジェクトに沿って、国際的に見てもきわめて高いレベルの成果があがったプロジェクトは、ナショナルセンターでは5件(83.3%)、医学部基礎系では2件(28.5%)、臨床系部門0件(0%)、薬学部0件(0%)であった。期間内での成果が期待されたレベルに達しなかったプロジェクトは、ナショナルセンターでは0件(0%)、医学部基礎系では2件(28.5%)、臨床系部門2件(100%)、薬学部0件(0%)であった。なお、自己評価を提出しなかった4件はすべて医学部基礎系であった。この結果から読み取れるのは、ナショナルセンターでは「こころの健康科学」の研究課題を中心的プロジェクトとして位置づけて、その研究に即した体制を組んでいるということである。一方、良いアイデアを持ち、優れた提案を実行できても、プロジェクトを遂行する能力、意欲、またはサポート体制の何かに問題がある例も見受けられる。しかし、全体としては、採択課題の38.8%で国際的にきわめて高いレベルの成果が上がっているため、プロジェクトの選定に大きな問題はなかったと言える。

アルツハイマー病に関連するプロジェクトは6件あったが、そのいずれもが野心的で学術的にもレベルの高いものであった。非常に競争の激しい分野であることを反映して、いずれも研

究期間内にインパクトの高い論文を発表しており、それらは日本の研究レベルの先端を示すものである。また、アルツハイマー病以外の神経変性に関するプロジェクトも、おおむね充実しており、特にユビキチンシステムの分子病態解明と治療法開発に関する研究では、トップクラスの成果が上がっている。成功したプロジェクトに共通する点として、リーダーの高い能力、優れたテーマの選定とアプローチの方法、研究チームの体制がしっかりしていること、などがあげられる。臨床系部門の研究については、短期間で成果を出すことが難しい内容であるが、分配された研究費にふさわしい業績はあがっていないように見える。プロジェクト研究で成果を上げるには、研究体制やテーマの選定の見直しが必要と考える。

3) 行政的観点からの評価

「心の健康」に関する研究は現代科学のフロンティアであり、世界的に激しい競争が繰り返されている。それは知財ひいては国富を確保しようと言う競争でもあり、米国の一人勝ちにならないように、他の先進各国が気に病んでいるところである。このような状況では、国際競争で勝ち残れるような優れた研究者を育て、その研究を支援して成果を上げさせることが国策として重要であると考えられる。「心の健康」に関する研究は多岐にわたるが、厚生労働省が「疾患の克服」を目標に据えたプロジェクトに大型予算をつけていることは、優れた行政的判断であると考えられる。

心の健康や脳の病気の研究については、国民一般の関心もきわめて高く、国内に優れた研究を遂行する頭脳集団が存在することは、行政的にも重要である。すなわち、内外での研究の動

向を把握し、的確に評価できる人材を育て活用することによって、国としても国民に正しい情報を与えられ、世界の変化にも正しい対応ができるようになる。そのためには、個人の立案による重要なプロジェクト研究にまとまった予算をつけることが重要である。

アルツハイマー病の研究については国民一般の関心もきわめて高く、得られた成果は新聞、マスコミなどを通じて紹介されている。酸化ストレスや ER ストレスが神経細胞死に関連することは、こころの健康科学の成果の一部であり、近年かなり広く理解されるようになってきた。それらを通じて、国民が厚生労働科学の内容に触れ、正しい理解を持つことができる。そういう意味で、行政的な貢献も充分にあったと考えられる。

4) 医学、医療への貢献度

こころの健康科学のような大型基盤研究では、大胆な仮説や予測のもとに研究を進めることが多く、短期間で医学や医療に直接に結びつくような成果をあげることはなかなか難しい。しかし、グルタミン酸受容体コ・アゴニスト療法の開発では、抗結核薬である D サイクロセリンを、適応外使用で脊髄小脳変性症の治療薬として導入するなどの具体的な成果があがっている。また、神経細胞死に関連する基礎研究のなかから、細胞死の予防に役立つ候補物質や将来の治療戦略が浮かび上がってきており、長い目で見れば医学、医療に貢献することは確実と思われる。これらの成果はナショナルセンターや大学基礎系部門であがっているが、臨床系部門の研究が、むしろ治療に関係ない方向に向いている点が懸念される。研究代表者が多忙なため十分研究の方向づけができていない可能性があり、研究代

表を若手の助教授クラスにするなどの体制の調整が必要かもしれない。

5) 今後とりくむべき課題

こころの健康科学に限らず、現代の科学一般において、研究対象となる領域はきわめて広大である。しかし、日本の国情を考えた場合には、これまで日本で業績のあがっている分野を核として、それに関連のある分野を重点的に支援する必要があると考えられる。このような取り組みは、シナジー効果を産み、限られた予算、人的資源を活用して最大限の成果を産むことに通じる。アルツハイマー、神経変性疾患、多発性硬化症などに関連した野心的な基礎研究（助教授、室長クラスの提案によるものも重要）を積極的に取り上げるべきである。

こころの健康科学の対象疾患を解決するための基本的な基礎科学として、生化学、分子生物学、遺伝学、病理学などが重視されてきたが、免疫学に対する認識が不足しているように感じる。歴史的には神経科学と免疫学は独立して発展してきた経緯があるが、近年では神経系と免疫系が共通した分子を利用し、両システムが双方向性に交流することが広く認識されている。例えば多発性硬化症における免疫療法の開発、遺伝性神経疾患に対する遺伝子治療に付随する免疫応答の制御などは、優れた免疫研究者でなければ遂行できないものである。今後 immunology-driven neuroscience に関連した優れた課題も、より積極的に取り上げ、この新しい領域で、次世代を担う人材を育てるような配慮が必要であると考えられる。

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-

神経疾患の基礎研究のあり方に関する研究

分担研究者 山村 隆 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第六部部长

1)論文数と引用回数による評価

神経疾患の基礎研究を扱う計15のプロジェクトについて、英語論文数、それらの平均被引用回数、引用回数合計をもとに、プロジェクトの成果(達成度)に関する評価を試みた。

英語論文数はプロジェクトにより6~61までの開きがあった(平均20.8)。症例報告や、提案プロジェクトとの関連性を認めがたい論文を含めている研究者も見られ、実際よりも多くカウントされている嫌いがあった。しかし、一般的に言って、すべての主任研究者が、英文論文の発表を積極的に行っていることが確認できた。

論文の平均被引用回数については、3.6~46.1(平均15.9)であり、インパクトのある論文を発表している優秀な研究者と、引用回数の低い論文を量

産する研究者が混在していることがわかった。

論文の被引用回数の合計については、18~786(平均309)とかなり分散する傾向が認められた。この値を仮に生産性の指標とした場合、平均値を大きく下回るプロジェクト(18件、35件など)には問題があると言う議論が出るかもしれない。研究費の総額を考えると、少なくとも100回以上の被引用を受けることが期待される。しかし、主任研究者のメインのプロジェクトに加えて、優秀な分担研究者のサブプロジェクトの成果で点数を稼いでいるプロジェクトもあり、被引用回数の多い研究者でも厳密に評価すると問題のあるケースも見られる。したがって、この指標はあくまで目安としてしか用いられないことがわかった。

2) 個々の論文の被引用回数や expected cites からの評価

こころの健康科学の中心課題に関連し、"きわめて優れている (excellent)" と考えられる論文 (優秀論文; expected cites >40) は 20 編あり、"優れている (good)" と考えられる論文 (expected cites >20) は 28 編あった。優秀論文を出しているプロジェクトは 8 プロジェクトあり、いずれも採択時の期待に十分応えるような成果を上げたとは判断できる。Excellent または good と評価される論文を一編も出していないプロジェクトは、3 プロジェクトあったが、これらは成果の上がらなかったプロジェクトという評価になるであろう。

3) 被引用回数の高い論文に見られる傾向 (領域、掲載雑誌、機関名など)

ここで取り上げられた 15 プロジェクトに関する限り、神経科学 (Neuroscience & Behavior) に関する論文が、圧倒的に多く引用され (2131 回)、生化学 (Biochemistry & Biophysics) (792 回)、分子生物学と遺伝学 (Molecular Biology & Genetics) (544 回) が続いた。神経科学、生化学、分子生物学関連の優秀な研究者の提案した課題が多く採択され、期待に応える成果を上げたとい

うことであろう。

掲載誌と被引用回数の関係を見ると、Science や Nature Genetics に掲載された数編の論文の引用回数が圧倒的に多い (平均 200 回以上)。しかし、これらのトップジャーナルを除くと、今回の調査対象になった論文の被引用回数と掲載雑誌インパクトファクターの関係は不鮮明であった。例えば Journal of Neuroscience よりも European Journal of Neuroscience に掲載された論文の方が、平均被引用回数が高いという興味ある結果が得られた (インパクトファクターは前者が約二倍)。これは日本人の論文が、米国の学会誌で正当な扱いを受けていないことを意味するものかもしれない。

被引用回数と研究機関の関係についても調査した。被引用回数総計で見ると、北海道大学、国立精神・神経センター神経研究所、東京大学、大正製薬、国立長寿医療センター研究所がベスト 5 に入った。それぞれの機関が個々のプロジェクトにどれだけ深く関与したかまでは調査できていないが、主に東日本の優秀な研究者の提案課題が採択され、その人たちが期待に応えているということであろう。しかし、「こころの健康科学」研究が、基本的に個人研究であることを考えると、そ

れほど重要な調査項目とは思えない。

ここで取り上げた論文が、どの国の研究者に引用されているかという点については、米国 (1479 論文)、日本 (939 論文)、ドイツ (280 論文)、以下、英国、フランス、カナダ、イタリアの順で、日本以外では、神経科学の水準の高い欧米先進国で日本の業績を活用しているということが言えよう。アジアでは中国が 68 論文、台湾が 20 論文を引用しているが、その数は多いとは言えない。また、どの雑誌で引用されているかという調査結果については、J. Biol Chem (222 論文)、J. Neurochem. (91 論文)、J. Neurosci (81 論文)、BBRC (68 論文)、J. Neurosci Res (60 論文)の順で、学会誌や中堅雑誌で多く取り上げられている傾向が明らかであった。一方、いわゆるトップジャーナルにおいて引用されている論文数はかなり低下し、Nature (7 論文)、Science (11 論文)、Cell (7 論文)、Nature Genetics (10 論文) などとなっている。おそらく同一論文が Nature、Science、Cell などに繰り返して引用されていると思われるので、ハイインパクト論文の数は 10 を少し超える程度であろう。この結果は、こころの健康科学研究の一面を正直に表しているものである。堅実な成果が上がっているとも言えるが、それだけでは研究事業の飛躍的な発展は望めない

いので、トップジャーナルに引用されるような業績を増やす方法を真剣に論議する必要があるだろう。

4)「神経疾患の基礎研究」に関する課題の全体における位置づけ

こころの健康科学研究の全発表論文を、被引用回数によって分類すると、20 回以上引用されている論文数は全体の 24% である。これらは Excellent または Good と評価される論文である。一方、「神経疾患の基礎研究」に関する論文で 20 回以上引用されている論文は 20% であり、全体よりも若干低い値になっている。しかし、これはインパクトの低い論文を量産する臨床系研究者が若干名いるための低下であり、「神経疾患の基礎研究」が他の分野に比較して有意に劣っているということとは言えない。「神経疾患の病態研究」や「筋疾患の病態と治療に関する研究」に匹敵するレベルの成果があがっていると考えられる。

5)おわりに

今回は被引用回数を中心にして、神経疾患の基礎研究にかかわる 15 プロジェクトの成果に関する評価を行った。自己申告に基づく調査であり、数字のすべてが「こころの健康科学」の成果を反

映するものとは言えないが、複数のデータソースを参考にすることによって、個々のプロジェクトの達成度や成果を評価することは可能であった。なお、15プロジェクトに関連した論文が引用されている雑誌としては、学会誌や中堅雑誌が多いことがわかった。堅実な成果が上がっていることを反映しているものと思われるが、その反面、トップジャーナルで取り上げられるようなインパクトの強い論文を増やす努力を忘れてはならない。

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-

神経疾患の基礎研究のあり方に関する研究

分担研究者 山村 隆 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第六部部長

A.要旨

神経疾患の基礎研究を扱う計15のプロジェクトについて、英語論文数、それらの平均被引用回数、引用回数合計などをもとに成果の総括を行い、今後の研究についての提言を行った。1) 疾患病態の正確な把握、2) 病態関連分子の機能解析、3) 当該分子を標的とした治療法開発、を系統的に進めるような研究体制が望ましく、MDとPhDの有機的な連携が強く求められる時代になったと言える。

B.過去2年間の調査研究のまとめ

英語論文数はプロジェクトにより大きな開きがあったが(6-61編)、論文数の多いプロジェクトの中には、症例報告や提案プロジェクトと関連のない論文を含めている例も見られた。同様に論文の平均被引用回数にも大きな開きがあり、イン

パクトのある論文を多く発表している研究者と、引用回数の低い論文を量産する研究者が混在していることがわかった。

こころの健康科学は、本来、優秀な個人研究者が独自のアイデアで行う先端的な研究を補助するという性格が強調されていた。しかし、グループ研究としての性格が強い例も見られた。その中には、研究代表者自身のメインプロジェクトは低調でも、分担研究者のサイドプロジェクトで点数を稼いでいる例もあった。

20回以上引用されている論文数は全体の20%であった。発表された論文を引用している雑誌は、学会誌(スタンダードジャーナル)や中堅誌が多かった。

全体に堅実な成果が上がっていることが確認されたが、トップジャーナルで話題になるようなインパクトの高い大論文を増やす努力は継続す

る必要がある。

C. 今後の研究の方向性

第二次世界大戦以前の神経疾患研究は、主に症候学、病理学、電気生理学などに大きく依存していた。しかし、戦後は、生化学、薬理学、分子生物学、遺伝学、免疫学などの方法論が導入されて研究の幅が広がり、疾患の本質に迫るような研究成果が上がって来た。歴史の教えるところから従えば、従来の枠組みにとらわれることなく、新しい方法論を貪欲に導入しようという研究は画期的な成果を産む。そのような研究を respect し、若い研究者が比較的短時間のうちに研究のアイデアを検証できるような支援体制を構築することが重要である。

ヒトのゲノム構造が解明されて以来、解析の対象になる分子の種類が飛躍的に増大し、科学のスタイルが大きく変化した。これまで耳にしたこともない分子の名が、基礎研究の場で連呼され、臨床医の片手間の研究では追いつかない状況になっているという面は否定できない。一方で、単一分子の研究にはまり込んだ基礎研究者に、自らの発見の臨床的意義や実用的な価値を適切に評価できていない例が多いのも真である。MD と PhD の有機的な共同作業、研究者と企業との共同研究、あるいは神経科学者と他の分野の研究者と

の交流が、今日ほど重要になったことは、未だかつてないかもしれない。

技術的な進歩により、単一細胞の分離や、遺伝子や蛋白発現の網羅的解析が容易になった。また、特定の遺伝子を欠損するマウスの作成技術も洗練され、遺伝子改変マウスの作成を企業に委託することも可能になっている。コンピュータに強い若手研究者に頼れば、病態で鍵を握る遺伝子を標的とする治療薬を *in silico* で同定することも可能になった。これからの研究の方向性は、1) ヒトの病態を正確に把握するところから出発し、2) 病態に関連する分子の機能を明らかにし、3) それを標的とした治療薬を開発する、という総合的研究に向かうべきである。

1) の部分は、もともと時間と研究資源を必要とする部分であるが、症例に接する MD 研究者が活躍する場はここにある。技術員を自由に使える環境を整えれば、優秀な MD は大きな成果を上げる。2) と 3) は主に PhD や MD, PhD の活躍する場である。いずれにせよ、1) のプロセスは欠くことができず、病態における役割が不明確なまま、基礎研究に走るような姿勢は、神経疾患の基礎研究としては排せられるべきである。また、試験管内実験に終始するような研究も好ましくない。MD の研究グループによる古典的な班研究、ターゲットとする病態や疾患の明らかでない

礎研究も、同様に好ましくない。MD と PhD が共同で行う先端的な研究が今後の方向性としては重要であり、それらは限られた資源を有効に使う方策として、躊躇することなく採用されるべきであると考える。

D. 今後取り組むべき課題

従来の縦割りの学問分類では、神経、免疫、内分泌はそれぞれ独立した生体統御システムとして処理されているが、神経と免疫、免疫と内分泌、内分泌と神経には双方向性の交流があることが、近年強く認識されるようになった²⁾。例えば、インターフェロンを投与されている患者において、精神機能や生理周期の変調が見られることは、免疫制御蛋白が、神経機能や内分泌にまで影響を及ぼすことを意味している。今後は、神経・免疫・内分泌を統合的に調べる研究や、システム間のニッチを埋めるような学際的研究を進めていかなければならない。

従来は、多発性硬化症に代表される神経免疫疾患は免疫学研究者のフィールド、ALS に代表される神経変性疾患は、神経化学者のフィールドというような線引きがされている。しかし、神経変性疾患の進展において、免疫学的因子や感染因子の貢献する部分は予想以上に大きいことが明らかになっている。ミクログリアの活性化と神経保護、

神経変性などの新しい領域を発展させなければならぬ²⁾。

基礎科学の分野では、近年、従来のドグマに訂正が求められるようになった例も少なくない。例えば、免疫学では、過去 35 年間にわたってもてはやされて来た Th1/Th2 ドグマが最近、揺らぎつつある。このドグマは、ヘルパーT 細胞には、Th1 細胞と Th2 細胞があり、この両者のバランスによって免疫応答や免疫疾患の発症を理解すべきだというものである。しかし、IL-17 を産生する Th17 細胞という新しいサブセットが発見され、それが従来 Th1 細胞の役割とされてきた多くの機能を実行する細胞であることがわかった³⁾。神経免疫疾患の病態における Th17 細胞の関与について、今後の研究の進展が期待される。

E. 文献

- 1) Bedoui, S., S. Miyake, R. Straub, von Hörsten, and T. Yamamura: More sympathy for autoimmunity with neuropeptide Y (NPY)? *Trends. Immunol.* 25:508-512, 2004
- 2) Takahashi K, Rochford CD, Neumann H: Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med.* 201: 647-657, 2005.

- 3) Steinman L: A brief history of Th17, the first major revision in the Th1/Th2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat. Med.* 13: 139-145, 2007

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

Ⅱ. 分担・協力研究報告書

功刀分担研究班

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-

精神疾患の生物学的研究の方向性に関する研究

分担研究者 功刀浩 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第三部 部長

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、精神疾患の生物学的研究19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

6) 学術的観点からの評価

統合失調症の生物学的研究は、覚醒剤やNMDA受容体遮断薬(PCPなど)によって統合失調症類似の症状が惹起されることから、これらの物質を利用した薬理学的アプローチが成果をあげている。NMDA受容体のco-agonist結合部位（グリシン結合部位）を刺激するD-セリンが統合失調症症状の改善に有効であることが示

唆されていることから、D-セリンの脳内での発現やその調節メカニズムについて世界に先駆けて解明した研究は、NMDA受容体やそのシグナル系を標的にした新たな治療薬を開発する上で重要であり、学術的にも高く評価できる。また、覚醒剤やPCPの投与に対して発達依存的に応答する遺伝子を同定し、その一部は覚醒剤依存症や統合失調症でみられる逆耐性現象の成立に重要な役割を果たしていることを見出した研究も興味深い。さらに、逆耐性現象においてドーパミン過剰遊離が発症脆弱性の中核となることを示した研究も一定の成果である。覚醒剤依存の遺伝子解析研究により、発症や予後に関わる可能性のある遺伝子も見出されており、これが確認されれば統合失調症の発病脆弱性の解明にも示唆を与えることから学術的意義が高いものとなる。探索眼球運動を用いて統合失調症を中核群と辺縁群に類型化し、中核群の診断に有用である診断装置を開発した研究は、診断精度も高く、医学・医療への貢献となるのみならず学術的に高く評価できる。

気分障害においては、母子分離などの早期の環境要因によって成熟期の神経新生が減少し、神経新生などに関与する分子も発現が低下していることを示した研究は、養育環境が成人期のうつ病などの精神疾患を惹起する分子メカニズムの一端を解明するものであり、学術的な価値

が高い。近年、うつ病の病態において上述の神経新生や、それに関連する CREB などの細胞内情報伝達系に関わる分子に関する研究がトピックとなっている。うつ病死後脳において AC 活性・PKA 活性の低下、リン酸化 CREB の減少、PLC 活性と細胞内 Ca^{2+} 動員の増強などを明らかにし、抗うつ薬の投与による遺伝子発現の変化を明らかにした研究は、新しい仮説に基づいてうつ病の分子病態を探るものであり、学術的な価値が高い。うつ病死後脳を形態学的・病理学的に検討し、BA9 野の皮質第 2 層における小型神経細胞の密度低下が若年初発の気分障害の脆弱性要因となり、いっぽう、前頭前野の炎症性の血管病変が高齢初発うつ病の要因となる可能性を示した報告は、一般に「機能性精神疾患」に分類されるうつ病の「器質的変化」を同定しようとするものであり、学術的に高く評価できる。インターフェロンがうつ病を惹起することは医療現場においてよく知られている事実であるが、インターフェロンによって海馬の神経新生が阻害され、それが HSP70 誘導体物質によって阻止されることを見出した研究は、医療への応用が期待でき、学術的な意義も大きい。脳磁図や fMRI などの機能的脳画像によるうつ病の脳機能障害の研究でも一定の学術価値のある成果が得られている。がん患者の PET 所見による前方視的研究では、将来うつ病を発症する群では、発症前から左 BA9 野などの機能低下が見られることを示した研究は学術的にも評価できる。抗うつ作用や神経保護作用があるステロイドが神経細胞で合成されることを示した研究は学術的意義が非常に高い。

双極性障害において小胞体ストレスに関与する遺伝子に変異があり、それによって発病脆弱性が形成されている可能性を示した報告は、

Nature Genetics 誌に掲載されたこともあり学術的価値が極めて高い。なお、機能性精神疾患の遺伝子解析研究においては、ゲノムサンプル（株化細胞）の収集と共に、関連がある可能性のある遺伝子の同定がなされつつあり、今後のさらなる発展が期待でき、学術的な意義も大きい。

睡眠や生体リズムの研究は、近年、時計遺伝子やその分子メカニズムが次々に見出され、世界的にもめざましい発展が遂げられている分野であるが、「こころの健康科学」によって行われたわが国の研究の成果は、こうした世界の超一流の研究に肩を並べ、学術的に非常に優れた研究として評価できる。特に、生体リズム発振機構とリズム障害の分子基盤に関する基礎的研究や、睡眠誘起物質であるプロスタグランジン D2 をめぐる分子生物学的研究は学術的に高く評価される。臨床的研究では、生体リズムの測定法の開発やリズム障害患者を対象とした遺伝子解析などが始められている。遺伝子解析においてはメラトニン受容体の遺伝子多型を見出すなど、学術的に一定の評価ができる。

心身症の研究では、過敏性腸症候群の研究により、腸―脳反応においてヒスタミンが関与しており、内臓刺激により視床、前帯状回などの局所脳血流量が増加することなどを示した動物実験、ヒトの PET 研究などによる一連の研究成果は学術的価値が高い。

2) 行政的観点からの評価

統合失調症の生涯罹患率はおよそ 1% であり、わが国では約 70 万人が治療を受けている。入院患者数 (21 万人) はあらゆる病気の中で最も多く、全科入院患者数の約 15% に相当する。平均在院日数が非常に長い (424 日、平成 10 年) こ

とも大問題である。統合失調症の多くは成人早期までに発症し、慢性一進行性に経過し、社会的・職業的機能が病前の状態に復することは少なく、10～15%の患者は自殺する。統合失調症による国民の経済損失は莫大であり、国民医療費の2.9%（8500億円、平成10年）がこの疾患の治療に費やされており（直接的経済損失）、職業的機能障害などによる間接的経済損失は、医療費の4倍以上と見積もられている。このような現状であるのは、統合失調症の根本的治療や発症予防法がないためである。従って、統合失調症の生物学的本態を解明し、生物学的指標や新たな治療薬や予防法を開発することは厚生労働行政上、極めて重要である。そのような観点から、「こころの健康科学」による研究によって統合失調症の新しい治療薬の開発（特にD-セリンなどNMDA受容体のシグナル増強効果をもつ薬物の開発）に関する知見や探索眼球運動による診断指標の開発などが行われた点は行政的に評価できる。しかし、この疾患が与える国民の損失に比べるといまだに研究成果が乏しい。画期的な治療法の開発にいたるにはさらに多岐にわたる研究の展開を要する。

覚醒剤などの薬物依存は第3次乱用期が続いていることもあり、青少年の健全な育成という観点からも、薬物依存に対する対策を講じることは、厚生労働行政上の重要な課題である。逆耐性現象成立のメカニズムがわかれば、その治療の開発に役立つため、その研究成果は、行政的な観点からも評価できる。

近年、自殺者数が増加しており、年間3万5000人にも達している。その多くは気分障害に罹患しており、自殺や気分障害による経済損失、健康寿命の喪失はやはり莫大である。抗うつ薬市場が世界の薬物市場の最上位にランクされるこ

とからもわかる通り、気分障害の本態を探り、生物学的指標やより効果的な治療法を開発することは厚生労働行政上、極めて重要な課題であるだけでなく、新薬開発競争においてわが国が優位な立場を築く上でも重要である。そのような背景のなかで分子生物学的研究、画像解析などによって、気分障害の本態が明らかになりつつある点は一定の評価に値する。小胞体ストレスが双極性障害の発病脆弱性要因である可能性を示した研究はインパクトも高く、マスコミにも広く取り上げられ、行政的な価値も高かったといえる。しかし、気分障害に基づく国民の苦悩、経済損失の大きさなどから鑑みれば、いまだに研究成果は不十分であると言わざるを得ない。気分障害の本態を解明し、より効果的な診断、治療法の開発のためには、さらに大幅に研究を推進していく必要がある。

睡眠障害の頻度は非常に多く、また、24時間社会といわれる現代において睡眠の質は生活の質や健康寿命に大きく影響を与えることから、睡眠や生体リズムの研究においてめざましい成果が得られている点は行政的観点からみて高く評価される。

心身症の研究も非常に頻度が高いこともあり、一定の成果を得たことは行政的観点からも評価に値する。

3) 医学、医療への貢献度

NMDA受容体を標的にした分子メカニズムの解析に関する研究は、統合失調症の新しい治療薬の開発において最も期待されている分野である。事実、D-セリンやその類似作用をもつ物質は臨床応用されつつあることもあり、医療への貢献度は高いといえる。探索眼球運動を用いた統合失調症を中核群と辺縁群に類型化し、中

核群の診断に有用である診断装置を開発した研究は、臨床に応用されることになれば医学・医療への貢献が大であるといえる。しかし、そのためには、今後開発者だけでなく、多数の施設での検討がなされる必要がある。逆耐性現象の分子メカニズムの解明に関する成果は医学的に評価できるが、医療への実質的な貢献となるにはさらなる研究の積み重ねが必要である。

気分障害に関しては、早期の養育環境が与える神経新生への影響や神経新生に関する遺伝子発現が低下していることを示した研究は医学的に高く評価できる。創薬標的分子を探索する上で重要な知見ともなり、その点では医療上の価値もある。うつ病死後脳において情報伝達系の異常を明らかにした研究は創薬標的分子の探索の観点から今後医療上の貢献につながることを期待できる。インターフェロンによる海馬神経新生阻害を示し、それを HSP70 誘導体物質が阻止することを見出した研究は、医学的意義が高い。うえ、治療上の示唆を与えるものであり、医療に貢献するものである。うつ病死後脳を詳細に検討し、その病理学的検討を行った研究は、今後脳画像研究における診断や治療経過判定などの指標の確立に有用な情報を提供するものであり、医学・医療上の貢献となるものである。

また、がん患者の PET 所見による前方視的研究において、将来うつ病を発症する群は発症前から左 BA9 野などの機能低下が見られることを示した研究は、医療への応用価値がある知見である。双極性障害において小胞体ストレスに関与する遺伝子に変異があり、それによって発病脆弱性が形成している可能性を示した報告は、医学的に極めて価値が高いものであるが、医療への応用に関してはさらなる研究を要する。

PET, SPECT, fMRI, MEG, NIRS などの多様

な画像撮影モダリティを用いて機能性精神障害の機能異常を定量化する試みは、一定の成果が得られており、これを臨床現場において診断や経過観察の指標として用いる基礎を提供するものであり、医学、医療に直接貢献する可能性がある。また、最適な経頭蓋磁気刺激法を行うための基礎的研究成果も医療に対する貢献となる。

睡眠や生体リズムの研究では、時計遺伝子やその分子メカニズムの解明、睡眠誘起物質であるプロスタグランジン D2 の基礎研究は、医学的にも価値が高いものであり、今後の臨床研究にも多大な示唆を与えるものとして高く評価できる。臨床研究として、生体リズムの測定法が開発された点は、医療上の重要な貢献であろう。リズム障害患者を対象とした検体の収集や、それに基づく遺伝子解析などの研究は、リズム障害の本態を解明し、画期的な治療法の開発に結びつく可能性がある。従って、今後の継続的な検体収集や詳細な遺伝子解析が待たれるものの、その基礎を築くものとして貢献している。

心身症は医療場面で非常によく遭遇することもあり、心身症に関して得られた知見は、今後医療に応用される可能性のある示唆に富むものである。

4) 今後とりくむべき課題

リサーチリソースの構築、遺伝子解析研究、システム生物学的アプローチ

精神疾患の多くは、遺伝的要因が関与することから、その原因を解明するためには発病に関与する遺伝子の解明が鍵となる。遺伝子を解明する研究は、遺伝子発現解析からゲノム検体を用いた遺伝子解析研究などによって行われてきているが、今のところブレークスルーとなる所見が少ないのが現状である。しかし、今回レビ

ューした研究の中には遺伝子解析を主な研究戦略にしたものは1つしかない。

遺伝子解析においては、成因異種性の問題やポリジーンの問題、表現型の定義の難しさの問題などがある上、これまでに検討されてきた遺伝子がいまだにヒト全遺伝子のごく一部に過ぎないという問題がある。これらの問題を克服するためには、非常に大きなサンプルを集めるとともに、質の高い臨床情報や中間表現型に関する情報を取り入れた解析が必要となる。また、ヒトゲノム全域を網羅する解析が必要となろう。治療への反応性とゲノム情報との関連を探るオーダーメイド医療の開発も視野に入れる必要がある。

以上を効率的に行うためには全国の研究施設が共同してサンプル収集を行う体制作り（これについてはある程度準備が進んでいる）に加えて、研究者の必要に応じて検体を供給できる公的なリサーチリソース（バイオリソースバンク）の構築が必要である。近年、文部科学省を中心に200億円規模でオーダーメイド医療実現化プロジェクトがスタートし、5年間で30万人のDNAやその血漿を収集する計画が始まっているが、その対象疾患の中に代表的な精神疾患は含まれていない。従って、「こころの健康科学」などの資金によってリサーチリソースを整備していく必要がある。なお、そのようなゲノムバンクの基盤となるような研究は既にこれまでの「こころの健康科学」でも行われているものの、今後はさらに大規模に展開していく必要がある。その中で、血漿サンプルの収集、RNAサンプルの収集なども同時に行うことができ、それらはポストゲノムのトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなど将来のシステム生物学的アプローチを可能にする貴重な研究資源と

なる。なお、精神疾患を研究する場合、その研究資源として死後脳の収集も重要である。

生物学的マーカーの確立

精神疾患の多くは、現在のところ、臨床で用いられる生物学的マーカーが殆どないのが現状である。しかし、脳画像研究や生理学的研究（例えば上記統合失調症における眼球運動）、神経内分泌学的研究（気分障害やストレス関連障害における視床下部—下垂体—副腎系など）、タンパク質発現量などの所見の中に、診断や類型化、治療経過の判定などに一定の有用性を認める知見は沢山ある。特に、1）画像解析は、近年進歩が著しく、今後益々発展することが見込まれるため、病態生理を解明するオリジナリティーの高い研究が推進されるべきである。また、2）システム生物学的アプローチによる網羅的解析（トランスクリプトームなど）による生物学的指標の確立に関する研究が推進されるべきである。

なお、生物学的指標を臨床応用するには、個々の研究者が開発したオリジナルな方法をそれぞれ研究するだけに留まらず、多施設で共同して多数のデータを収集し、感度や特異度の測定、試験の標準化などを行う作業が必要になる。しかし、この多施設での共同作業がなされていないために、実際に臨床で用いられるところまでに至っていない。今後はこのような実用化に向けた多数データの収集と標準化の作業をしていく必要がある。

ただし、このような共同作業は、上記のリサーチリソースの整備とともにグループ研究として位置付けられ、「こころの健康科学」でなく、精神・神経疾患研究委託費などのような研究費を充てる方がより適切であるかもしれない。こ

の点は今後、議論が必要である。

疾患モデル動物の作成

遺伝子改変、環境要因の負荷、薬物への暴露などによる疾患モデル動物の作成は分子メカニズムの解明や創薬標的分子の探索に欠くことができない。遺伝子改変に関しては、コンディショナルノックアウトやRNAiを用いた局所的遺伝子ノックダウンなどの新しい方法が今後主流になると考えられ、そのような方法論を採用している研究が推進されるべきである。また、ヒト以外の霊長類を用いた研究は今回レビューした「こころの健康科学」の研究には殆どみられなかったが、精神疾患のモデル動物作成においては、げっ歯類に止まらず霊長類を用いた研究が推進されるべきであろう。さらに、精神疾患の動物実験を行う場合、動物の「精神症状」をよりの確に評価するための行動解析法に関する研究を深める必要がある。

このような疾患モデル動物を作成した上で、システム生物学的アプローチを行い、創薬標的分子を探索する研究を推進するべきである（上述の母子分離を用いたうつ病モデルの研究ではこの方法を用いている）。

その他

睡眠や生体リズムの研究については、その基礎的研究はわが国が世界の第一線の研究に肩を並べる成果を出しており、今後も継続して発展することが見込まれる。しかし、臨床研究は基礎研究に比べるとやや遅れをとっているように思われ、「こころの健康科学」においては、リズム障害などの患者に対する臨床的研究をより推進すべきであろう。

心身医学の研究は全人的医療を行ううえで非

常に重要であり、医療全体の問題としてその生物学的解明はもっと推進されなければならないであろう。また、摂食障害などは頻度も高く、重大な機能障害を来し、健康寿命の喪失が大であり、今後解明されるべき重要な研究課題である。

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)

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-

精神疾患の生物学的研究の方向性に関する研究

分担研究者 功刀浩 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第三部 部長

価に対する見解を4項目に分けて記載する。

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、英文論文数、その引用回数などの資料をもとに、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、精神疾患の生物学的研究19課題の研究業績、主任研究者の自己評

C.研究結果と考察

1) 学術的観点からの評価

全体として359という多数の英文論文が発表されており、非常に多数の学術的成果が得られたといえる。これらの論文のうち、およそ1/3は10回以上引用されたものであり、インパクトの強い論文であったと考えられる。また、特にインパクトが高いとされる雑誌への論文発表も少なからずなされていたことから(Nature 2件、Nat Genet 1件、Nat Neurosci 1件、Cell 1件、Science 5件など)、全体としての学術的価値は高いものと評価できる。しかし、研究成果として挙げられている論文の中には、研究課題との関連性が少ない論文も含まれている場合もあり、また、本補助金と他の補助金と合わせて行われた研究も含まれている可能性がある。したがって、学術