

的側面について論文数や被引用回数によって一概に評価できるわけではないと思われる。今後は各研究課題に対して最も関連する発表論文を対象とした評価や当該研究者が受けている補助金全体を把握した上での評価も行う必要があるかもしれない。次に具体的研究に関する学術的観点からの評価について述べる。

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。事実、10回以上引用された英文論文を5件発表している。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く、引用回数も比較的多い。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症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も高く評価できる。しかし、論文の被引用回数から見るとこの方法が世界的な注目を得るまでには今後のさらなる研究の発展を要すると思われる。

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 Ca²⁺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「機能的な精神疾患」に分類されるうつ病の「器質的な変化」を同定しようとするもので独創的であり、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。うつ病に関連して、快予測と不快予測ではそれぞれ異なった脳領域が活性化されることを示したfMRIによる研究は、Nat Neurosci誌に報告され、学術的価値が非常に高い。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、機能的な精神疾患の遺伝子解析研究においては、この報告以外にもゲノムサンプル（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多数なされており、今後のさらなる発展が期待でき、学術的な意義も大きい。実際、「機能的な精神疾患の系統的遺伝子解析」という課題では被引用回数が10以上の英文論文が11件もあり、精神疾患の臨床研究としては最もインパクトの高い研究成果を挙げている。

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」によって補助を受け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る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は、Nature、Cell、Scienceなどの超一流雑誌に多くの論文を発表している。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もProc Natl Acad Sci USA誌に3件の論文発表があるなど学術的に非常に

高いと評価される。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やヒト時計遺伝子の遺伝子多型と睡眠覚醒リズム障害との関連を見出すなど、学術的にも価値が高く、被引用回数も多い。

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く、論文数が多いだけでなく、被引用回数も比較的多い。

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(300日以上)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―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3%弱がこの疾患の治

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、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があり、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進行中であるが、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

A.要旨

「こころの健康科学研究事業」における精神疾患の生物学的研究のあり方について検討を行った。平成16年度、17年度は「脳科学」あるいは「こころの健康科学」で既に行われた精神疾患の生物学的研究19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、学術的観点、行政的観点、医学、医療への貢献度について総括し、今後取り組むべき課題について考察した。平成18年度は、主要精神疾患として統合失調症、気分障害、ストレス障害、児童期精神障害(発達障害)、睡眠障害を取り上げ、わが国の研究をリードする研究者の協力を得て、生物学的研究の現状と方向性についてのレビューを行い、平成16年度、17年度の結果と併せて検討し、今後の研究の方向性、取り組むべき課題について以下の提言を行った。①今後も十分な研究費によってわが国の生物学的精神医学研究

の全体的底上げが必要である、②これまでは1つないし少数の研究室で行われるオリジナリティの高い研究に対する研究補助が中心であったが、今後はそうした研究に加えて、医療への具体的な貢献(実用化、保険点数化など)を強く意識した多施設臨床研究に対する補助をしていくべきであること、③精神疾患の分子基盤に関する研究では、公的なバイオリソースの収集、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなどの網羅的解析による系統的解析とその公表の推進、④医療での実用化を意識した、画像や病態生理学的指標(生物学的マーカー)に関する研究の推進、⑤創薬のためのモデル動物の開発と前臨床試験、⑥薬物療法などの生物学的治療法の臨床研究(医師主導型治験など臨床への実用化を強く意識したもの)、⑦統合失調症などの主要精神疾患では③、④、⑥を効率的に行うために戦略型の研究費によって多施設で大規模な研究体制を作る、などを推

進するべきであると考えられた。

B. 過去 2 年間の調査研究のまとめ

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

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、学術的側面について論文数や被引用回数によって一概に評価できるわけではないと思われる。今後は各研究課題に対して最も関連する発表論文を対象とした評価や当該研究者が受けている補助金全体を把握した上での評価も行う必要があるかもしれない。次に具体的研究に関する学術的観点からの評価について述べる。

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。事実、10回以上引用された英文論文を5件発表している。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く、引用回数も比較的多い。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症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も高く評価できる。しかし、論文の被引用回数から見るとこの方法が世界的な注目を得るまでには今後のさらなる研究の発展を要すると思われる。

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Ca²⁺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「機能的な精神疾患」に分類されるうつ病の「器質的な変化」を同定しようとするもので独創的であり、学術的にも高く評価できる。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。うつ病に関連して、快予測と不快予測ではそれぞれ異なった脳領域が活性化されることを示した fMRI による研究は、Nat Neurosci 誌に報告され、学術的価値が非常に高い。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、この報告以外にもゲノムサンプル（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多数なされており、今後のさらなる発展が期待でき、学術的な意義も大きい。実際、「機能性精神疾患の系統的遺伝子解析」という課題では被引用回数が 10 以上の英文論文が 11 件もあり、精神疾患の臨床研究としては最もインパクトの高い研究成果を挙げている。

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」によって補助を受け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る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は、Nature、Cell、Science などの超一流雑誌に多くの論文を発表している。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も Proc Natl Acad Sci USA 誌に 3 件の論文発表があるなど学術的に非常に高いと評価される。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やヒト時計遺伝子の遺伝子多型と睡眠覚醒リズム障害との関連を見出すなど、学術的にも価値が高く、被引用回数も多い。

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く、論文数が多いだけでなく、被引用回数も比較的多い。

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 (300 日以上) 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 3% 弱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、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。

C. 今後の研究の方向性

厚生労働科学研究には、研究類型として従来の競争的枠組みである一般公募型のほかに、指定型、戦略型、プロジェクト提案型、若手育成型が整備され、5つの研究類型が設定された。このように研究費を類型化したことは、研究費の目的や想定される成果を明確に位置づけた研究を推進する点で極めて意義深く、今後の方向性の第一のポイントとなる。この点を踏まえたうえで、これまでになされたわが国の精神疾患の生物学的研究や関連脳科学研究、世界的な研究の流れなどについて検討を行った結果、いくつかの問題点が明らかになり、今後の研究の全体的な方向性として以下の点があげられよう。

- ① 精神疾患によって国民が受ける障害や損失の大きさと対比させると、精神疾患の英文論文数は、かなり少ない。すなわち、がんや脳血管障害、循環器疾患では日本の論文数は米国について第2位であるのに対し、気分障害では第8位となっており、これは、気分障害だけでなく、精神疾患全般について言うことができる。科学技術立国としてのわが国の位置にふさわしくないのが現状である。その要因として、精神疾患の研究に対しては平成9年の「脳科学」以前には大型の研究補助が殆どなされて

いなかったことが挙げられよう。したがって、わが国の精神医学研究の全体的底上げが必要であり、今後も十分な研究費が必要である。

- ② 基礎研究では国際的にも非常に高い評価を受けているにも拘らず、臨床研究ではインパクトの高い（引用回数が多い）研究が少ない点が挙げられる。すなわち、生物学的診断マーカーや薬物療法などに関してインパクトの高いエビデンスを発信する研究が非常に乏しい。これは、これまでの研究費が、1つの研究室で行われるオリジナリティーの高い研究に対する研究補助が中心であって、薬物療法の臨床試験に代表されるような、多施設で足並みを揃えて実用化に向けたエビデンスを得る研究に対する資金補助があまりなされてこなかったことによると思われる。臨床研究で重要な点は、科学的に妥当なプロトコールのもとで十分なサンプル数を用いて研究することであることは言うまでもない。したがって、医療への具体的な貢献（実用化、保険点数化など）を強く意識した具体的なプロトコールがあり、臨床研究として公式サイトに登録してある研究であり、多施設ネットワークを活用した十分なサンプル

サイズが十分見込まれる研究を推進すべきである。これは戦略型研究の中でなされるか、プロジェクト提案型の研究補助金が適切であるかもしれない。なお、1つの研究室でできるオリジナリティーの高い研究に対して、一般公募型の研究費によって補助することは、今後もなされるべきである。

精神疾患の生物学的研究を大きく分類すれば、精神疾患の分子基盤の研究、精神疾患のニューロイメージング、精神疾患の神経心理学的／生理学的研究、基礎的な生物学的研究（生体分子の細胞レベルでの機能解析など）、動物モデル、創薬研究、薬物療法などによる生物学的介入研究などに分けられよう。厚生労働科学研究では、学術的価値に加えて医療や厚生労働科学政策への貢献に力点が置かれるべきである点を考慮すると、以下のような研究が推進されるべきであろう。

- ③ 精神疾患の分子基盤に関する研究としては、患者や健常者・ヒト検体の収集とそれに基づいた臨床研究が推進されるべきである。特に、ゲノム DNA による遺伝子研究、末梢血や死後脳を用いた遺伝子発現研究（トランスクリプトーム）、血漿や死後

脳サンプルによるタンパク質（プロテオーム）などによる網羅的解析による診断マーカーや創薬標的の探索を系統的に進めていく必要がある。なお、このような網羅的解析によって得られたデータは、特許などの取得後、公開されるべきであろう。また、これらの研究に用いる試料を系統的に収集し、研究者個人の研究試料としてだけでなく、公的リソースとして位置づけ、広く研究者に活用できる体制にするべきである。つまり、研究によって得られた情報やリソースを、他の研究者も活用できるような形でアウトプットを出す研究は公共性が高く、推進されるべきであろう。

④ 精神疾患のニューロイメージングは、技術的進歩が著しく、また、わが国の MRI などの高価な画像機器の普及率が高いこともあり、推進されるべき研究である。しかし、精神疾患の診断において保険適応されたニューロイメージングはいまだにないことから、やはり医療の現場での実用化を強く意識した研究を推進すべきである。そのためには、医療に活用できるソフトを開発する、あるいは多施設で同一プロトコルを用いて、十分なサンプルサイズでエビデンスを求める研究をもっと推進するべ

きである。

⑤ 精神疾患の神経心理学的研究や生理学的研究は、病態解明のために重要なアプローチである。類型化、予後判定の指標などに有用であるだけでなく、中間表現型として遺伝子研究などの分子基盤の研究にも活用できる。しかし、このようなアプローチにはさまざまな方法があることから、それぞれの研究室がそれぞれ独自の方法で研究を進めている面がある。したがって、こうした研究も、多施設がプロトコルを統一してデータを収集し、十分なサンプルのデータベースを構築する研究が推進されるべきである。

⑥ 学術的にインパクトが高くても、医療に結びつくかどうか不明であるような基礎的研究は、文部科学省の科学研究費補助金などにおいて推進されるべきであろう。しかし、精神疾患の分子基盤として重要な役割を果たしている分子の機能解析などの研究は、基礎的研究といっても臨床研究と有機的につながるものであるし、創薬にもつながる。また、精神疾患モデル動物の開発は、基礎的研究の範疇に入るが創薬にとって非常に重要であるし、モデル動物を用いた薬物の前臨床試験は知的財産確保の

点からも推進されるべきであろう。すなわち、基礎的な研究であっても創薬を強く意識した研究は推進されるべきである。

- ⑦ 創薬研究は、製薬企業との連携を要するが、「こころの健康科学」で産学の連携をどこまで推進するべきかについては、今後の検討課題であろう。しかし、薬物療法の臨床試験は、今後この研究事業で推進されるべきであろう。近年、わが国においては治験の空洞化現象が起きており、海外で使用されているにも拘わらず日本において使用できない薬物が非常に多いし、適応外使用の問題もある。薬物療法の比較試験、未承認薬の医師主導型治験などの臨床研究がサポートされてよいと思われる。

D. 今後取り組むべき課題

1) リサーチリソースの構築

精神疾患の創薬や診断マーカーの開発のためには、精神疾患の分子基盤の研究が必要であることはいままでも無い。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、本研究において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意外に少ないこともあり、これまでに十分な研究費が存在していたわけではなく、むしろその逆であろう。また、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、今後はヒトゲノム全域を網羅する解析が必須である。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進行中であるが、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、メタボロームなどの解析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。

2) 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 (MRI 構造画像、拡散テンソル画像、機能的 MRI 画像、NIRS など) や生理学的研究 (例えば統合失調症における眼球運動や驚愕反応、事象関連電位など)、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、ない

し多施設共同研究が推進されるべきである。また、2) 精神疾患の分子基盤に関する網羅的解析 (網羅的遺伝子解析、トランスクリプトーム、プロテオーム) 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場合でも、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。

3) 統合失調症ほか主要精神疾患の戦略型研究

上記のように遺伝子研究などによる網羅的解析に加えて、生物学的マーカーの確立が必要であるということを述べたが、これを統合失調症などの主要疾患に関しては戦略型の研究を行って統

合的に行うのが効率的であろう。たとえば、多施設で共同し、統合失調症患者を統一プロトコールで治療し、治療への反応性（治療効果、副作用）、画像所見、神経心理学的所見、生理学的所見についてのデータを得て、ゲノムや血漿、血液のRNAなどの試料を採取する。それによって遺伝子研究、トランスクリプトーム、プロテオームによる分子レベルの解析、オーダーメイド医療を目指したファーマコジェネティクス、画像研究、神経心理学的研究、生理学的研究、薬物療法の介入研究（薬物比較試験）、そしてそれらの相互関係に関して一挙に解明してしまうことを意図するものである。これはきわめて質の高いエビデンスを多数得ることになる。このような大規模な研究を行うことは、抗精神病薬に関する CATIE 研究 (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness study) やうつ病患者に関する STAR*D 研究 (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression trial) にみられるように世界的趨勢であるといえる。

4) 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、薬物の前臨床試験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、創薬標的分子を探索する研究や薬物の前臨床試験を含む研究を推進するべきである。

5) 薬物療法などにおける介入研究

日本において臨床研究が遅れていることは再三触れているが、その最たる結果が、海外で用いられているにもかかわらずわが国では未承認となっている薬物が非常に多い点が挙げられる。これは、わが国における治験コストが高いことや二重盲検プラセボ対照試験がなされていないなどが背景にある。したがって、わが国に導入することに対する強い要望がある薬剤の医師主導型治験、適応外使用がなされている薬剤の適応拡大の治験、抗精神病薬や抗うつ薬など多種の薬剤の比較試験、薬物付加療法（たとえば、抗うつ薬のリ