

## 特集：精神疾患の生物学的研究の現状とわが国における研究の方向性

319-331

## 気分障害の生物学的研究の現状

加藤 忠史\*

**Key words** : depression, bipolar disorder, mood disorder

## 1. はじめに

本稿の目的は、臨床に生かす成果を得るために、わが国で今後どのような気分障害研究を推進すべきかについて考察することである。そのため、まず国内外における気分障害研究の現状や焦点を明らかにし、特に臨床研究や創薬研究の現状について総説するとともに、その中でこれまでのわが国での成果について述べ、わが国の得意領域やオリジナリティーを伸ばし、精神医療の現場に貢献する研究とは何かについて論じてみたい。

## 2. 気分障害とは

気分障害の中でも主なものは、うつ病（大うつ病）と双極性障害（躁うつ病）、そして一般身体疾患による気分障害である。厚生労働省ホームページ中の「健康日本21」の資料（[http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21\\_11/s0.html](http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21_11/s0.html)）によると、1993年時点での日本における、早死と障害を合わせた社会全体の病気による負担を示す指標、障害調整生存年（DALY）は、1位ががん（19.6%）2位がうつ（9.8%）となっている。1998

年以降、警察庁統計による自殺者数が毎年3万人を超え、自殺率世界ワースト10という異常な事態が続いていること、1984年から始まり、現在第3次となっている「対がん10か年総合戦略」の成果によるがん診療の進歩を考えると、その後、気分障害の社会負担の比重はますます高まっていると考えられる。そのような中、気分障害研究の現状はどうなっているだろうか。

本稿では、可能な限り客観的な立場で述べるため、まずは文献検索により、気分障害の研究論文のうち、日本発の論文の比率について調査した。次に、どのような領域の研究が盛んに行われているかを調べるため、被引用回数の多い論文を内容によって分類した。被引用回数は発表後の年数によって経過するにつれて増加するため、各年毎に被引用回数上位の論文を調べ、5年分を集計した。被引用回数は、その論文の質や研究の有用性を直接示すものとはいえないが、論文が社会に与えたインパクトの目安として一定の評価を得ていることから用いた。

## 3. 文献調査の方法

ISI Web of Science データベースを用いて、キ

Current status of biological research of mood disorders

\* 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〔〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1〕Tadafumi Kato : Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders RIKEN Brain Science Institute, 2-1, Hirotsawa, Wako, Saitama., 351-0198, Japan

【加藤忠史 E-mail : kato@brain.riken.jp】

表1 気分障害論文の国際比較

	2001	2002	2003	2004	2005	順位 (2005年)
<b>うつ病</b>						
USA	51.2%	48.3%	50.1%	50.3%	49.7%	1
GERMANY	7.3%	9.3%	9.5%	7.8%	9.2%	2
ENGLAND	7.1%	8.8%	8.2%	6.7%	7.3%	3
CANADA	6.2%	6.6%	6.2%	5.9%	6.1%	4
ITALY	6.6%	4.9%	5.5%	5.2%	5.3%	5
NETHERLANDS	3.7%	4.4%	4.2%	5.4%	4.4%	6
AUSTRALIA	3.7%	3.4%	3.6%	4.1%	3.8%	7
JAPAN	3.3%	3.8%	3.9%	3.3%	3.5%	8
FRANCE	3.2%	3.6%	3.0%	3.7%	3.2%	9
SPAIN	2.4%	1.8%	2.3%	2.7%	2.4%	10
総論文数	1682	1787	1978	2231	2212	
<b>双極性障害</b>						
USA	51.0%	50.9%	55.8%	53.6%	56.7%	1
ENGLAND	10.0%	9.9%	8.5%	8.8%	9.4%	2
GERMANY	7.0%	8.5%	8.5%	7.4%	7.5%	3
CANADA	7.5%	6.2%	9.5%	6.8%	6.8%	4
ITALY	9.4%	5.8%	8.0%	7.7%	6.6%	5
JAPAN	2.6%	3.4%	3.3%	4.6%	4.3%	6
AUSTRALIA	2.1%	2.1%	3.0%	4.1%	3.7%	7
SPAIN	3.2%	3.5%	2.8%	2.3%	3.4%	8
BRAZIL	0.8%	0.7%	1.6%	1.9%	2.9%	9
SWITZERLAND	1.9%	1.8%	2.6%	2.0%	2.7%	10
総論文数	531	566	704	784	894	

ワードを depressive disorder OR major depression, あるいは bipolar disorder とし, Language を English, document type を Article とし, PUBLICATION YEAR を 2001 から 2005 まで 1 年ずつについて検索した。検索後, Analyze 機能を用いて国別の統計を調べ, この 5 年の各国の論文発表の動向を調べた。

次に, 研究内容を分析するため, 検索結果を引用回数によりソートし, 各年毎に被引用回数 50 位以内の論文を調べ, 研究内容により分類した。研究内容は, 遺伝学, 薬物療法, 神経心理・精神生理, 死後脳, 薬物療法以外の治療, 血液, 基礎研究, 疫学・診断学, 画像, 動物モデル, 心身医学に分類した。一つの論文で両者を取り扱っている場合は, 複合領域とした。気分障害とは関係のない論文, 総説論文は, 抄録を参考にして除外し

た。bipolar disorder の検索でも含まれていた論文は, うつ病論文から除外した。引用回数が多い論文の中で, 日本で行われた研究を調べた。

#### 4. 文献調査結果の概要

この 5 年間, 日本からのうつ病に関する論文はおよそ 3%前後とほぼ一定の比率を占めていた。一方, 双極性障害に関する日本発の研究論文数の比率は, 2.6%~4.6%でやや上昇傾向にあった(表1)。

表2に, 日本における DALY の高い疾患について, 日本からの研究論文数の全論文数に対する比率を示した。「うつ」は症状名であるため, うつ状態を呈する主要な 2 疾患として, うつ病と双極性障害のデータを示した。多くの疾患において, 日本は 1 位の米国に次ぎ 2 位となっているのに対

表2 日本における障害調整生存年 (DALY) (1993年) と最近の研究論文数

DALY <sup>1)</sup>	キーワード	論文数 (2001-2005)	順位							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1 がん	19.6% Cancer	国 論文数 比率	米国 41364 41.4%	日本 11216 11.2%						
2 うつ <sup>2)</sup>	9.8% Major Depression OR Depressive Disorder  Bipolar Disorder	国 論文数 比率	米国 4940 50.0%	ドイツ 851 8.6%	イギリス 760 7.7%	カナダ 604 6.1%	イタリア 537 5.4%	オランダ 443 4.5%	オーストラリア 375 3.8%	日本 355 3.6%
		国 論文数 比率	米国 1879 54.0%	イギリス 322 9.3%	ドイツ 270 7.8%	イタリア 258 7.4%	カナダ 256 7.4%	日本 130 3.7%		
3 脳血管障害	8.6% Cerebral Ischemia	国 論文数 比率	米国 3102 39.6%	日本 1185 15.1%						
4 不慮の事故	7.0% Accident	国 論文数 比率	米国 1311 24.5%	イギリス 799 14.9%	日本 426 8.0%					
5 虚血性心疾患	4.9% Myocardial Infarction	国 論文数 比率	米国 10334 39.6%	日本 2381 9.1%						
6 骨関節炎	3.5% Osteoarthritis	国 論文数 比率	米国 2431 39.8%	イギリス 675 11.0%	日本 551 9.0%					
7 肺炎	3.3% Pneumonia	国 論文数 比率	米国 3918 42.0%	日本 823 8.8%						
8 自殺	3.2% Suicide	国 論文数 比率	米国 1778 41.8%	イギリス 355 8.3%	ドイツ 299 7.0%	日本 265 6.2%				
9 統合失調症	2.5% Schizophrenia	国 論文数 比率	米国 5039 43.5%	イギリス 1324 11.4%	ドイツ 981 8.5%	日本 755 6.5%				
10 肝硬変	1.9% Liver cirrhosis	国 論文数 比率	米国 1640 23.7%	日本 1305 18.9%						

1) [http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21\\_11/s0.html](http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21_11/s0.html) より引用

2) うつは症状名で、うつ状態を呈する疾患の主なものとうつ病と双極性障害であるため、両者のデータを示した。

日本での両者の重みづけは不明である。WHOのYLDW (Years Lost to Disability Worldwide) は、1位がうつ病、5位が双極性障害である。

し、精神疾患、中でもうつ病、双極性障害に関する研究では、日本からの論文数は8位、6位と顕著に少ないことが明らかである。

同期間 (2001 ~ 2005年) の論文数に関して、障害調整生存年 (DALY) と論文数の相関を見た

のが図1である。うつの項目は、うつ病と双極性障害の論文数を加算した。DALYと論文数に有意な相関は見られず (Spearmanの相関係数  $r=0.067$ ,  $p=0.85$ )、DALYに比した論文数が最も少ないのは、「うつ」であった。

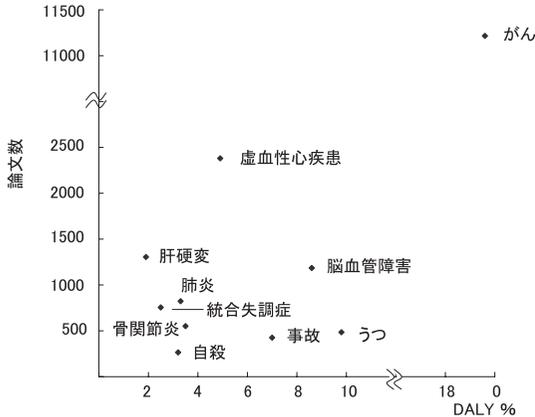


図1 日本におけるDALY（障害調整生存年，1993年）と日本からの論文数の関係

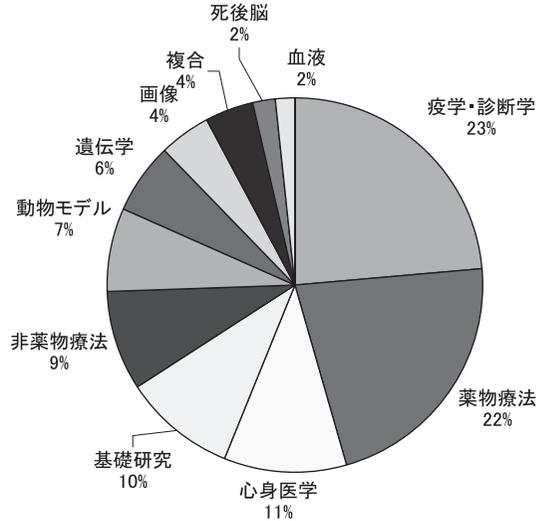


図2 うつ病の高被引用論文の内容内訳 (N=89)

米国では、DALYと研究費はよく相関している (r=0.62, p<0.001)<sup>1)</sup>。日本における各疾患に対する研究費額については資料がないが、少なくとも気分障害に関する研究成果は、病気の社会負担に比して少ないことがわかる。

### 5. うつ病研究の現状

うつ病における高被引用論文は、疫学・診断学、薬物療法、心身医学、基礎研究、非薬物療法、動物モデル、遺伝学の順で多かった (図2)。

薬物療法については、SSRIが自殺を増加させるかどうかという重大な問題について検討が行われている他、後述のSTAR\*Dというプロジェクトから多数の論文が発表されている。新薬では、SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン取り込み阻害薬) の duloxetine, venlafaxine や、生薬である St. John's wort の臨床試験が行われている。その他、身体疾患によるうつ病、小児・思春期のうつ病を対象を限定した臨床試験も行われている。心身医学的な研究としては、身体疾患によるうつ病に加え、うつ病が身体疾患に与える影響も多く研究されている。この領域では、例えば心筋梗塞による死亡率にうつ病が影響すること<sup>2) 3)</sup>、インターフェロンによるうつ病の予防に抗うつ薬が有効であること<sup>4)</sup> など、臨床的に重要な発見がなされている。基礎研究では、抗うつ薬がセロトニン

を増加させる作用を介してBDNFを増加させ、成人における神経細胞新生を促進し、これが抗うつ作用に関連しているという方向性での研究が主流となっている<sup>5)</sup>。また、うつ病の動物モデルを用いた研究も盛んに行われている。非薬物療法としては、深部脳刺激、認知療法、迷走神経刺激、経頭蓋磁気刺激などの臨床試験が行われており、心理社会的治療についても無作為化比較試験が行われている。

遺伝子研究では、うつ病の発症には遺伝だけでなく環境との相互作用が想定されることから、数千単位の大サンプルで、遺伝環境相互作用を解析した仕事が報告されている。中でも、ストレスや虐待とセロトニントランスポーター多型の関連を明らかにした論文<sup>6)</sup>は、555回という、他を遙かに凌駕する被引用回数を示し、その注目度の高さが際だっている。しかし、この研究もその後のより大きなサンプルでの追試で否定されており<sup>7)</sup>、遺伝子関連研究における再現性の乏しさが、大きな課題となっている。頻度の高い遺伝子多型の組み合わせで発症するというモデルに加え、稀な変異が一部の症例で発症に大きな役割を果たしているというモデルでの研究も行われ、うつ病患者の一部で脳特異的なセロトニン合成酵素の遺伝子 (TPH2) に変異が見られるとの報告が注目を集め

た<sup>8)</sup>。しかし、これはその後の多数の追試により否定された。

また、画像研究と遺伝子研究を組み合わせた研究も、最近のトレンドとなっている。

## 6. 日本におけるうつ病研究の現状

高被引用論文のうち、日本で行われた研究は1本のみであった。

このように、論文全体としては3.6%の貢献をしている日本からの論文の中で、高被引用論文が1%程度しかないのは、このデータベース自体が米国のものであることや言語によるハンディーキャップなども関与していると思われるが、日本から、医学の基本となる疫学の論文、薬物療法の根拠となる二重盲験比較試験の論文が少ないことも大きな要因と考えられる。

唯一の日本からの高被引用論文は、末梢血液中BDNF（脳由来神経栄養因子）の診断マーカーとしての可能性を示した、千葉大学（伊豫教授）の論文である<sup>9)</sup>。抗うつ薬がBDNFを共通に増やす作用を持つことは、1995年にYale大学（Duman教授）で行われた研究で明らかにされたが<sup>10)</sup>、この論文がその後の抗うつ薬研究の流れを大きく変え、現在抗うつ薬の作用メカニズムとして、BDNFに関心が集まっている。血清BDNFがうつ病患者で低下していることは、休薬中の患者では示されていたが、彼らは未服薬患者での低下を示すと共に、この低下が抗うつ薬治療により改善することを初めて示し、診断マーカーおよび治療反応マーカーとしての利用可能性を示唆した。

その他、今回の検索条件からはもれてしまったものの引用回数が多い論文としては、動物モデルを用いて、選択的II型代謝型グルタミン酸受容体阻害薬<sup>11)</sup>やCRF1受容体阻害薬<sup>12)</sup>などを新たな抗うつ薬として提案した、大正製薬による一連の創薬研究の論文がある。また、うつ病患者で脳内セロトントランスポーター結合能が増加していることを世界で初めてPETにより示すと共に<sup>13)</sup>、セロトントランスポーター多型は脳のセロトントランスポーター結合能と関係がないことを示した<sup>14)</sup>放射線総合医学研究所（須原グループリー

ダー）の研究、リチウムがBDNFを増加させることを明らかにした広島大学（山脇教授）の論文<sup>15)</sup>、これまでS型、L型に分けられていたセロトントランスポーターの多型が、実際は10種類に分けられることを示した愛媛大学（田邊教授）の論文<sup>16)</sup>、うつ病モデルラットにおける網羅的遺伝子発現解析<sup>17)</sup>やマウスの強制水泳および尾懸垂試験によるうつ病関連遺伝子の連鎖解析<sup>18)</sup>など、動物モデルを用いた理化学研究所脳科学総合研究センター（理研脳センター）（吉川チームリーダー）の研究、うつ病患者でNO（一酸化窒素）の代謝物を測定した慶應義塾大学（浅井教授 [当時]）の論文<sup>19)</sup>なども、注目度の高い論文であった。その他にも、多くの重要な研究成果が日本から報告されている。

このように、個々の研究を見ると、日本における研究には、オリジナリティーが高く、世界の先駆けとなるような重要なものも多い。しかしながら、うつ病研究全体として見ると、何と云っても論文数が全領域において顕著に少なく、疫学研究、二重盲験比較試験、一般身体疾患と気分障害の境界領域など、重要な多くの領域で、研究が少ないことが見受けられた。

## 7. 双極性障害研究の現状

同様の方法で双極性障害に関しても調査したところ、双極性障害における高被引用論文は、疫学・診断学、薬物療法、遺伝学、死後脳、神経心理・精神生理の順であった（図3）。疫学・診断学、薬物療法研究が上位二つを占めることはうつ病と同様であるが、うつ病との最大の違いは、心身医学的な見地からの研究がないこと、動物モデル研究がないこと、遺伝学研究や死後脳研究の比重が高いことである。

双極性障害ではうつ病に比してその発症に遺伝要因が関与する比重が大きいいため、遺伝学による研究が大きな比重を占める。遺伝学で最もよく研究されているのはDISC1である。これは、スコットランドの、染色体転座と精神疾患（統合失調症、気分障害）が連鎖する家系において、連鎖部位からクローニングされた遺伝子で、精神疾患の

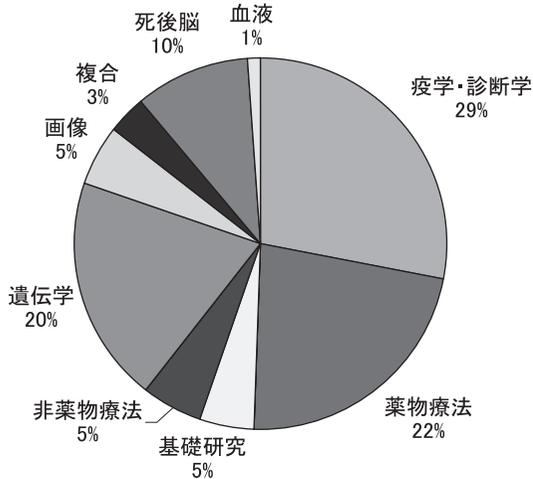


図3 双極性障害の高被引用論文の内容内訳 (N=193)

原因遺伝子としては最も確立している。新たな家系の発見, DISC1 多型と双極性障害の関連, 死後脳での研究, 神経心理学的所見との関連など, 多くの研究が展開されている。その他には, 以前より検討されているモノアミン関連遺伝子 (HTT, COMT, HTR2A など), 統合失調症関連遺伝子 (NRG1, G72, RGS4 など), BDNF などが注目されている<sup>20)</sup>。また, うつ病の項でも述べたように, 画像と遺伝子多型の関連についても盛んに研究されている。

治療薬の臨床試験では, いわゆる非定型抗精神病薬 (quetiapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, aripiprazole など) や新規気分安定薬 (lamotrigine, carbamazepine 徐放錠) に関する大規模臨床試験の他, グルタミン酸放出阻害薬の riluzole やドーパミンアゴニストの pramipexole に関する小規模臨床試験も報告されている。また, 双極性うつ病や小児双極性障害に対する既存薬の大規模臨床試験も行われている。小児双極性障害に関しては, 米国のみで大きく取り上げられているが, 過剰な診断が行われている可能性もあり, その意義については議論がある<sup>21)</sup>。

死後脳研究では, ミトコンドリア関連遺伝子の全般的な低下, GABA ニューロンマーカーの低下, オリゴデンドロサイト関連遺伝子の低下などが報告されている<sup>22)</sup>。

その他, 末梢血液の遺伝子発現解析や血清 BDNF 測定など, 末梢血液を用いた生物学的マーカーの開発の試みも行われている。臨床研究では, STEP-BD (systematic treatment enhancement program for bipolar disorder) という大規模臨床研究<sup>23)</sup>により, 4361 人に関して一定の治療を行って経過を観察するとともに, DNA も集めており, 症状, 経過, 薬物療法から遺伝子研究まで, 多岐にわたる内容の 35 本もの論文が既に発表されている。

## 8. 日本における双極性障害研究の現状

193 の高被引用論文のうち, 日本で行われた研究は 4 本で, うち 2 本が死後脳研究<sup>24) 25)</sup>, 1 本が複合領域<sup>26)</sup>, 1 本が遺伝学<sup>27)</sup>であった。

死後脳研究 2 本は, 双極性障害に関して網羅的遺伝子発現解析を行った論文である。1 本目は, それまで散発的な報告はあったものの, 包括的な解析を行った初めての論文となったもので<sup>25)</sup>, 死後脳の発現変化を元に, リンパ芽球でも同じ発現変化が見られる遺伝子を探索し, PDLIM5 などの末梢血液マーカーとしての使用可能性を示唆した。最近, 徳島大学 (大森教授) の研究により, PDLIM5 のうつ状態の末梢マーカーとしての可能性が示されている<sup>28)</sup>。2 本目の論文は<sup>24)</sup>, Harvard 大学 (Heckers 教授) の, 双極性障害患者の死後脳でミトコンドリア関連遺伝子発現が低下しておりこれがミトコンドリア機能障害を示す, という論文<sup>29)</sup>に対し, 実際には脳サンプルの条件や投薬の影響などによるアーチファクトである可能性が高いことを明らかにした論文であり, この件は今でも学会で論争になっている<sup>30) 31)</sup>。

なお, これら二つの死後脳論文は, いずれも米国の脳バンクサンプルを用いて行われた研究であることは留意すべきである。2006 年 10 月 5 日現在, bipolar disorder AND postmortem brain で検索した場合, 論文は 181 本あるが, スタンレー脳バンクの双極性障害患者の脳サンプルを用いた論文は, 同バンクの Web サイトによると 154 本出版されている。スタンレー脳バンクが脳サンプル配布を開始した 1997 年から急速に論文数が増

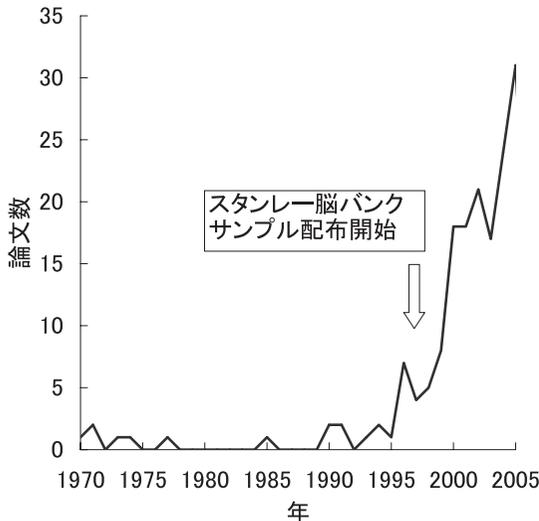


図4 双極性障害の死後脳研究論文数の変遷

加していることから（図4）、この脳バンクの活動により、双極性障害の死後脳研究が進展したと考えられる。ただし、日本発の論文であっても、この脳バンクにより行われた研究の生データの知的所有権は同脳バンクに帰属するという現実がある。

遺伝学論文は、海外で報告されたBDNF（脳由来神経栄養因子）の遺伝子多型と双極性障害の関連についての追試の結果を報告した岡山大学（黒田教授）の論文である<sup>27)</sup>。BDNFと双極性障害の関連は、ヨーロッパ人における2本の論文<sup>32) 33)</sup>により報告され、注目された。しかし、日本人では遺伝子頻度がヨーロッパ人とは逆転しており、双極性障害との関連も見られなかった。その後、500名以上の患者における他施設共同研究により、やはりこの関連が否定されたという精神・神経センター（功刀部長）の論文も報告された<sup>34)</sup>。人種間で遺伝子頻度が大きく異なり、疾患との関連も一定しないという現象は、セロトニントランスポーターなど、他の遺伝子でも報告されており、遺伝的危険因子は人種や地域によって異なる可能性がある。こうした場合、欧米の研究のみに基づいて病因や診断法、治療法を検討するのは危険であり、日本での研究が特に重要となる。

複合領域の1本は、一卵性双生児不一致例の培

養リンパ芽球における遺伝子発現解析、リンパ芽球における小胞体ストレス反応、遺伝子関連研究、薬理学研究などにより、双極性障害における小胞体ストレス反応の低下を示唆したものである<sup>26)</sup>。遺伝子関連研究の結果については、その後、ヨーロッパ人では遺伝子頻度が大きく異なり、千人以上の多数例の検討で双極性障害との関連も見られないことが報告された<sup>35)</sup>。しかし、小胞体ストレス反応の低下については、ヨーロッパ人でも再現実されたと報告されている<sup>36)</sup>。なお、この論文は、主として日本人のデータであるものの、一部にNIMH（米国立精神保健研究所）で集められたDNAサンプルが用いられており、この場合も、そのデータの知的所有権は先方に帰属することとなる。

## 9. 双極性障害研究の現状から

このように、双極性障害研究のまとめから、日本の研究状況に関して明らかとなることは、以下のような点であろう。

1) 日本では疫学研究、二重盲験比較試験がほとんどない。

2) 日本に幅広い研究利用が可能な死後脳バンクがないため、日本で行われた研究にもかかわらず、知的所有権が米国の私的団体に帰属してしまっている。

3) NIMHで集められたDNAサンプルは、NIHグラントを得て研究している研究者には無償で配布され、これが米国での遺伝子研究を促進していると思われるが、日本ではこのようなシステムがないためもあり、日本の遺伝子研究では米国に比べサンプル数が少ない。また、米国のDNAサンプルを用いた研究では、知的所有権がNIHに帰属してしまう。

死後脳研究は、ニューロサイエンスの最先端の研究技術を用いるの必要があり、直接患者を対象とする研究ではないことから、医師以外の基礎研究者が行うことで、大いに成果が期待される領域である。しかしながら、もちろん基礎研究者が死後脳を集めることはできない。また、精神疾患患者の死後脳を集めようとした場合、神経内科疾患と

違って、診断に死後脳は必要でないため、純粋に研究目的での解剖と脳摘出が必要となる。遺族の同意を得て、生前の診断を家族への面接やカルテ調査で詳細に確認し、解剖を行って脳を摘出し、適切に切り分けて保存するのは、大変手間のかかる作業である。福島医大の脳バンク（丹羽教授）が精神疾患の脳バンクとして活動し、献身的な努力により収集と広報活動が行われている。しかし、集めた脳を研究者の希望に応じて適切に切り分け、送付するなどの作業には、ヒト脳に関する専門的な知識と技術に加え、多くの人手、場所、資金が必要であり、実際に PhD 研究者が脳バンクのサンプルで研究を行うというところまでは進んでいない。既に、厚生労働省のリサーチリソースネットワークが動き出しており、さらにこうしたリソースと研究者の間にネットワークができれば、死後脳研究は飛躍的に進歩すると期待される。脳の集積に加え、研究者への配布の必要性を勘案すると、患者および病院側の所轄である厚生労働省と、研究者側の所轄である文部科学省との協力関係によるネットワーク化が期待されるところである。

また、厚生科学研究費や科学研究費などの公的研究費によってゲノム研究を支援する場合には、可能な限り患者よりバンク化の同意を得て、研究終了と同時に、公的な DNA バンクに寄託することを推進すると同時に、そのサンプルの管理と配布のシステムを構築すれば、NIMH に頼ったり、知的所有権を奪われることなく、日本発の研究を促進することが可能になると考えられる。

## 10. 日本における気分障害研究の現状

こうしてみると、日本における気分障害研究は、個々の研究の水準は高く、各研究者は十分に健闘している。にもかかわらず、他のどの疾患と比べても、論文数が著しく少ないのは、とにかく研究者数が不足している状況にあるためと思われる。

なぜこれほどの人手不足が生じているのだろうか。大学病院は、教育、研究という重要な任務を背負っているが、最近の大学病院では採算をとることに忙殺されているように見受けられる。新し

い医師や臨床研究者を育て、臨床研究を行う大学病院が、診療報酬のみで採算をとることは容易ではないと思われる。通常の病院としてでなく、教育、研究という指命を持った病院として、その指命に応じた評価がなされることで、教育や研究は大いに推進されるのではなからうか。また、基礎と臨床をつなぐ学術研究や、創薬研究を臨床に応用していくトランスレーショナルリサーチを推進するには、NIH のように、最初から診療報酬を期待せずに研究費で運営する、「臨床研究ユニット」を設立することも有効かも知れない。

上記の日本からの高被引用論文を発表した施設のうち、2施設（千葉大、理研脳センター）には共通点がある。それは、医師以外の研究者が参加している点である。千葉大精神医学教室では、当時、薬理学出身の橋本博士が助教授を勤めていた。臨床教室で、医師以外が教官を勤めることはまれである。他にも多くの要因があるとは思われるが、伊豫教授によるこの思い切った人事が、研究推進に寄与した可能性が考えられる。千葉大からは他にも、統合失調症における血清 D セリンの低下<sup>37)</sup>など、国際的にも注目度の高い論文が報告されている。また、覚醒剤の神経毒性に対する N-acetyl-L-cysteine（ムコフィリン、去痰薬）<sup>38)</sup>や minocycline（ミノマイシン、抗生物質）の効果<sup>39)</sup>の研究など、精神科医とは違った薬学者らしい着想が感じられる。

理研脳センターからの二つの死後脳研究は、人類学出身の岩本研究員により行われた。診断に関してブラインドな状態で全サンプルの結果を出し、データと引き替えに初めて臨床情報が提供されるスタンレー脳バンクサンプルの研究では、モチベーションを保つことすら並大抵ではない。死後脳という条件の悪いサンプルを用いて、160名以上で DNA マイクロアレイ実験を行うには、高い技術が必要となるし、得られたデータから生物学的な本質を探り出すには、生物学とバイオインフォマティクスに関する高度の知識、技術、および経験が要求される。こうした研究は、到底臨床の傍らにできる仕事ではなく、研究の進展に最も重要なのが研究者であるという当たり前の事実が再認識される。

## 11. 研究の進展を目指して

このように、医師以外の研究者が精神疾患研究に集中できる環境と、そのための人件費が投入されることが、精神疾患研究支援の近道となるであろう。国際精神科遺伝学会や、北米の生物学的精神医学会に出席すると、出席者の多くは医師以外の、分子生物学者や心理学者などの研究者である。生命科学が進歩した現代では、医師だけで研究を行うことは困難である。もしも、主立った大学の精神科に医師でない PhD 研究者（分子生物学、薬理学、心理学など）数名のポストが常設され、その元で何人かの技術員が働けるような環境ができたとしたら、研究は大いに進展するであろう。

現在、米国で動いている気分障害の大規模臨床試験に、STAR\*D がある。2005 年以降、すでに 20 本の論文が発表されており、今回の高被引用論文にも、多く含まれていた。これは、2,876 名のうつ病患者を一定の治療手順で治療し、その治療成績を評価したものである<sup>40</sup>。また、DNA も採取し、多数の候補遺伝子について、治療反応との関連を調べ、セロトニン 2A 受容体や *bcl-2* など、有力な候補遺伝子が抗うつ薬の治療反応性と関連していることを示した。

10 年以上前であるが、厚生省の感情障害研究班で、同様の研究が計画された。その際も、一定の治療手順により治療し、治療成績をきちんとした構成面接、評価尺度により評価するという、よく練られた計画であった。しかし、各教室に配分された研究費は、研究者を雇えるものではなく、すでに臨床、教育、研究でたくさんの仕事を抱えていた大学病院の医師が、新たな人員配置なしに計画を実行することは、残念ながら困難であった。STAR\*D 研究には、6 年で約 40 億円 (3500 万ドル) が投入されている。STAR\*D では、予想される結果について十分な統計学的パワーを持つサンプル数を事前に計算して、患者数を算定し、それに合わせてどのような人員体制で臨むかを立案し、予算を組んだという。

双極性障害論文数については、ここ数年増加の兆しが見える。これには、理研脳センターの 2 十

ームや精神・神経センター神経研究所に、PhD 研究者が活躍する場が増えてきたことが関係している可能性が考えられる。理研脳センターの各チームに配分されている予算は、その過半数が人件費である。やはり、ある程度安定したポストでなければ、優秀な人材は集まりにくい。5 年間、できることなら、再就職に向けての準備期間 2 年を含めた 7 年間の身分保障があれば、長期在職権がなくても、優秀な人材は集まりうるであろう。最近、科学研究費も人件費に使用可能となるなど、研究費の使用方法は改善されつつあるし、こころの健康科学でも、リサーチレジデント制度により人件費がサポートされている点は、大変ありがたい進歩である。安定した身分で人材を確保できるような研究費の配分は、研究進展に大きな力となるであろう。

セロトニントランスポーターとストレスの関連を示した英国における Capsi らの研究や、米国の STAR\*D など、うつ病に関する臨床研究では、最低数千人は調べる必要があり、面接費用だけで相当の費用がかかってしまう。疫学研究では、地域で一人精神医学的診断を行うコストはおおよそ 2 万円が相場だという。面接担当者、心理学研究者、データ管理者、分子生物学者、実験技術者など多数のスタッフが必要となる。これまで、日本では、比較的小規模な臨床研究が多く、こうした大規模な臨床研究プロジェクトは少なかった。うつ病の原因を解明し、治療法、予防法を確立するという目的を達成するため、こうした一大プロジェクトが日本でも立ち上げられる日が来ることを期待したい。

## 12. 創薬研究

最近、大塚製薬が開発した非定型抗精神病薬 aripiprazole が世界で発売され、その新規の作用機序と臨床的有用性が注目されていることは、わが国における中枢神経の創薬としては、アルツハイマー病の治療薬 Donepezil 以来の快挙であり、嬉しいニュースである。今回の文献検索でも、一部に創薬研究がリストアップされたが、実際には創薬研究の成果は論文発表されない場合も多く、

今回の方法では十分に調べられなかった。そのため、私見となってしまうが、わが国では病態研究を創薬研究へと結びつけていくところが特に弱いと感じられる。一例ではあるが、双極性障害のミトコンドリア機能障害仮説は筆者らが提唱したが、米国で先にミトコンドリアを標的とした双極性障害の治療薬の開発研究が始まってしまった。わが国発の病態研究を、創薬研究、さらに臨床開発へと結びつけるには、一工夫必要なのかも知れない。産業に結びつく手前であるが、基礎研究として行うには困難を伴うような領域をサポートし、大学・研究所と製薬業界の間をつなぐ位置づけの研究施設や研究費システム（産学橋渡し研究）は、創薬研究を大いに推進するであろう。

創薬研究が成功すれば、次はいよいよ臨床試験となる。現在、世界標準の方法により、世界的に同時に臨床試験を行う方法が進みつつある。わが国もいやおうなしに、プラセボ対照無作為化臨床試験による国際共同臨床試験に参加することが期待されているが、実際にはこうした流れに取り残されるという危機にも瀕している。現状では、多忙な臨床、教育、研究の合間に、主治医が何とか臨床評価を行っていることが、症例数の制限につながっていると思われる。臨床試験促進のためには、最近増えてきた臨床試験コーディネーターの存在は心強い。また、臨床試験のデザインの段階から、統計学的に穴のない試験を行うには、デザインの段階から統計学の専門家に参加を仰ぐことが有効であろう。今後、臨床試験の統括を行う専門的な知識と経験を持つ医師が育ち、臨床試験が盛んになっていくことに期待したい。

### 13. 今後の展望

こうした状況の中、自殺予防総合対策センターの設置、自殺対策のための戦略研究の推進など、厚生労働省の積極的な取り組みが始まっていることは大変喜ばしいことである。これらに加えて、うつ病に関する遺伝疫学的な研究、STAR\*Dのような、一定の治療手順に基づいたうつ病の薬物療法に関する多数例の臨床研究、新薬承認をめざしたプラセボ対照二重盲験比較試験（治験）の推進、

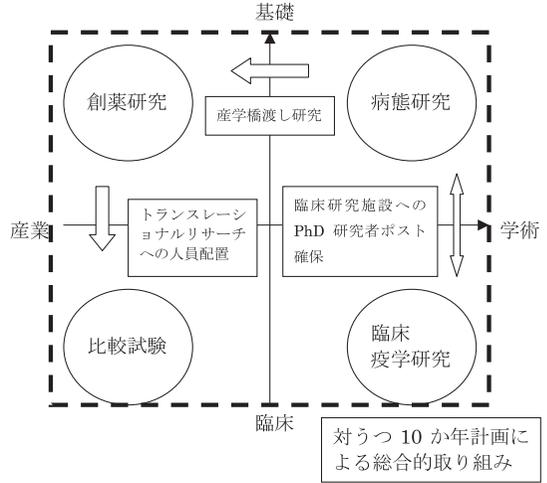


図5 気分障害研究の種類と今後必要な施策

そして病態解明および病態に基づいた創薬研究などの総合的な対策が進めば、国民の精神保健の進展に大きな力となる。現状では、気分障害の研究費は、臨床研究は厚生労働省の「こころの健康科学」、基礎研究は文部科学省の科学研究費などと、分野ごとに異なったシステムにより、図5に示した、各々の領域の研究がサポートされている。今後は、前述のように、病態研究から創薬につながる研究、最先端の基礎科学の技術を臨床サンプルに応用する学術研究、創薬研究から臨床試験へとつなぐトランスレーショナルリサーチなど、境界領域の研究も重要になると予想され、こうした場合、効率的な資金配分が困難となる可能性も考えられる。もし、がんと同じように、「対うつ10か年計画」が策定され、省庁の枠組みを超えた大きな取り組みが始まれば、研究者人口と研究の質が飛躍的に高まり、うつ病という社会負担の大きな疾患の研究における大幅な遅れを一気に取り戻すことができるかも知れない。

### 14. まとめ

気分障害研究の現状を文献調査により明らかにすると共に、以下のような施策への期待を表明した。

- 1) 社会負担に応じた研究費配分

- 2) 厚生労働省と文部科学省の協調による精神疾患死後脳バンクのネットワーク化
- 3) 国の研究費で支援した遺伝子研究におけるDNAバンク寄託の推進
- 4) 大学病院の使命にあった評価
- 5) 診療報酬を徴収せず、臨床研究に専念する「臨床研究ユニット」の設置
- 6) 医師以外の PhD 研究者の常勤ポストを主要大学医学部精神医学教室に数名ずつ設置
- 7) 5～7年間の身分保障つきで安定して人材を雇用できる研究費配分法の構築
- 8) 臨床的に有用な情報を得るのに十分なサンプル数の大規模臨床研究の実施
- 9) 産学橋渡し研究の推進
- 10) 臨床試験のデザインにおける統計専門家の参加
- 11) 研究費の有効な配分を目指した各省庁合同による「対うつ10か年計画」

## 文 献

- 1) Gross CP, Anderson GF, Powe NR (1999) The relation between funding by the National Institutes of Health and the burden of disease. *N Engl J Med*, 340 : 1881-1887.
- 2) Penninx BW, Beekman AT, Honig A, et al (2001) Depression and cardiac mortality : results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 58 : 221-227.
- 3) Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M, et al (2002) Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*, 105 : 1049-1053.
- 4) Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al (2001) Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*, 344 : 961-966.
- 5) Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301 : 805-809.
- 6) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al (2003) Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301 : 386-389.
- 7) Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, et al (2006) Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 59 : 224-229.
- 8) Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, et al (2005) Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron*, 45 : 11-16.
- 9) Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al (2003) Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 54 : 70-75.
- 10) Nibuya M, Morinobu S, Duman RS (1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*, 15 : 7539-7547.
- 11) Chaki S, Yoshikawa R, Hirota S, et al (2004) MGS0039 : a potent and selective group II metabotropic glutamate receptor antagonist with antidepressant-like activity. *Neuropharmacology*, 46 : 457-467.
- 12) Chaki S, Nakazato A, Kennis L, et al (2004) Anxiolytic- and antidepressant-like profile of a new CRF1 receptor antagonist, R278995/CRA0450. *Eur J Pharmacol*, 485 : 145-158.
- 13) Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, et al (2002) Serotonin transporter binding in patients with mood disorders : a PET study with [11C] (+) McN5652. *Biol Psychiatry*, 51 : 715-722.
- 14) Shioe K, Ichimiya T, Suhara T, et al (2003) No association between genotype of the promoter region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET. *Synapse*, 48 : 184-188.
- 15) Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, et al (2001) Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*, 158 : 100-106.

- 16) Nakamura M, Ueno S, Sano A, et al (2000) The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*, 5 : 32-38.
- 17) Nakatani N, Aburatani H, Nishimura K, et al (2004) Comprehensive expression analysis of a rat depression model. *Pharmacogenomics J* : 4 : 114-126.
- 18) Yoshikawa T, Watanabe A, Ishitsuka Y, et al (2002) Identification of multiple genetic loci linked to the propensity for "behavioral despair" in mice. *Genome Res* 2002, 12 : 357-366.
- 19) Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, et al (2001) Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord*, 63 : 221-224.
- 20) 加藤忠史 (2006) 気分障害の分子遺伝学. *神経研究の進歩*, 50 : 703-717.
- 21) 加藤忠史, 金生由紀子 (2006) 小児・思春期の双極性障害～近年の増加の要因について. *臨床精神医学*, 35 : 1399-1405
- 22) 岩本和也, 加藤忠史 (2006) 気分障害患者死後脳を用いた DNA マイクロアレイ研究 分子精神医学, 6 : 257-263.
- 23) Sachs GS, Thase ME, Otto MW, et al (2003) Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) *Biol Psychiatry*, 53 : 1028-1042.
- 24) Iwamoto K, Bundo M, Kato T (2005) Altered expression of mitochondria-related genes in post-mortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum Mol Genet*, 14 : 241-253.
- 25) Iwamoto K, Kakiuchi C, Bundo M, et al (2004) Molecular characterization of bipolar disorder by comparing gene expression profiles of post-mortem brains of major mental disorders. *Mol Psychiatry*, 9 : 406-416.
- 26) Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, et al (2003) Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat Genet*, 35 : 171-175.
- 27) Nakata K, Ujike H, Sakai A, et al (2003) Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with bipolar disorder. *Neurosci Lett*, 337 : 17-20.
- 28) Iga J, Ueno S, Yamauchi K, et al (2006) Gene expression and association analysis of LIM (PDLIM5) in major depression. *Neurosci Lett* , 400 : 203-207.
- 29) Konradi C, Eaton M, MacDonald ML, et al (2004) Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61 : 300-308.
- 30) Vawter MP, Tomita H, Meng F, et al (2006) Mitochondrial-related gene expression changes are sensitive to agonist-pH state : implications for brain disorders. *Mol Psychiatry*, 11 : 615, 663-679.
- 31) Sun X, Wang JF, Tseng M, et al (2006) Downregulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 31 : 189-196.
- 32) Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, et al (2002) Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder : BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry*, 7 : 579-593.
- 33) Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, et al (2002) The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder : evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet*, 71 : 651-655.
- 34) Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, et al (2004) No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population : a multicenter study. *Biol Psychiatry*, 56 : 376-378.
- 35) Cichon S, Buervenich S, Kirov G, et al (2004) Lack of support for a genetic association of the XBP1 promoter polymorphism with bipolar disorder in probands of European origin. *Nat Genet* , 36 : 783-4 : author reply 784-785.
- 36) So J, Hun X, Warsh JJ, Li PP (2006) Impaired endoplasmic reticulum stress response in B-lymphoblasts from patients with bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*, in press.
- 37) Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, et al

- (2003) Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia : evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60 : 572-576.
- 38) Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, et al (2004) Effects of N-acetyl-L-cysteine on the reduction of brain dopamine transporters in monkey treated with methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci*, 1025 : 231-235.
- 39) Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, et al (2006) Protective Effects of Minocycline on the Reduction of Dopamine Transporters in the Striatum After Administration of Methamphetamine : A Positron Emission Tomography Study in Conscious Monkeys. *Biol Psychiatry*.
- 40) Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al (2004) Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) : rationale and design. *Control Clin Trials*, 25 : 119-142.