

# CONTENTS

- 02 精神医学における疾患基礎研究について考える  
(自戒をこめて)  
林(高木) 朗子
- 04 精神疾患の基礎研究と社会のメンタルヘルス・  
リテラシーの向上  
富田 博秋
- 06 脳ゲノム解析による精神疾患研究  
岩本 和也
- 07 領域を終えるに当たって 喜田 聡

こちらからのページは一般の方々に向けた精神疾患や精神疾患研究の解説となっております。

# 精神医学における疾患基礎研究について考える (自戒をこめて)

群馬大学・生体調節研究所・脳病態制御分野・教授 林(高木) 朗子

ある研究会の大掛かりな懇親会に参加した際、非常に高名でシニアな先生が、若干、ほろ酔い加減で、「おじさんもね、そろそろ人の役に立ちたいんだよ。今までたくさん論文を出して来て、色々な分子の機能を説明してきた。自分は誇りをもっているよ。しかし、どの仕事も創薬やバイオマーカーに直接応用されているわけじゃないんだよ。そろそろ本気を出すよ。」と、おっしゃておられた。その言葉を投げかけられて、自分自身がハッとしたことを覚えている。わたしも微力ながら、精神疾患における基礎研究者としてそれなりの自負があるつもりであったが、上記の言葉を適応するならば、完全に無価値なわけである。昨今、基礎研究も「出口」を意識した研究をするようにマインドを変えるべ

きであるという風潮がある。我々の研究費に直結している日本医療研究開発機構(AMED)の謳い文句は、「基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進及び環境の整備をおこなうことにより、世界最高水準の医療・サービスの実現や健康長寿社会の形成を目指します。」である。ノーベル医学生理学賞受賞者の山中博士も、「この技術を(iPS)、本当に患者の役に立つ技術にしたい。その気持ちの研究の原動力。10年、20年頑張れば、今治らない患者さんを治せるようになるかもしれない。日本の天然資源は限られているが、研究や知的財産は無限。国の力にもなり、病気で苦しむ方の役にも立てる。」と力強いメッセージを送っている。一方で、同じく医学生理学賞受賞の大隅博士は、「私

は『役に立つ』という言葉がとっても社会をだめにしていてと思います。数年後に事業化できることと同義語になっていることに問題がある。本当に役に立つことは10年後、あるいは100年後かもしれない。社会が将来を見据えて、科学を一つの文化として認めてくれるような社会にならないかなあと強く願っています。」と苦言を呈したことも大いに話題になった。結局、「役に立つ」という強い魔力を持つ言葉の定義は如何なるものなのだろうかと考えれば、おそらく行政機関における同義語は、「直接的な経済効果として近日常に還元できる」ということなのだろう。研究の意義が、後世に残る知的財産を作ることであり、最終的に人類に貢献することを考えれば、「役に立つ研究」を万能化

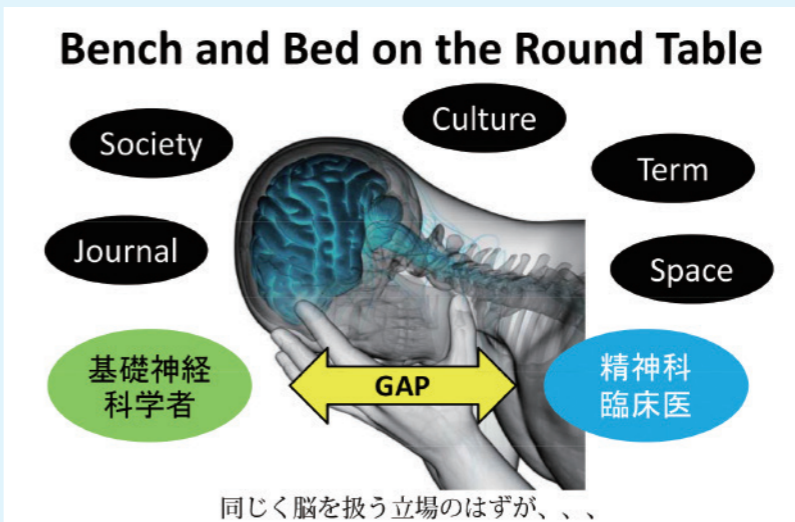
する行政の風潮は正論を捉えているという側面もあるだろう。一方で、Curiosity drivenの基礎研究のスタンスとは相容れない部分もあり、多くの基礎研究者が若干違和感を感じることもうなずけるし、昨今の研究費の制度は余りに出口志向が強すぎると個人的に感じていた。そうはいつても、結局は、個々の研究者は個々の信念に基づき粛々と研究を遂行していくだけのことでは、自分の立ち位置はどこなのだろうか、ふと考えた。わたしは、もともと臨床医になるつもりで医学部に入り、精神科専門医を取得し、精神医学に向き合ってきた。医学部教育およびその後の初期研修の計8年間というのは、ある意味、恐ろしいインパクトがあるもので、「患者様の役に立つ」という最

大命題を徹底的に刷り込まれる。そう考えると、わたし自身も今まで使用してきた研究費、自分が自身の給料に対して、自分が患者様にしてきた貢献は余りに少なく、ただひたすら恥ずかしく思う。さらに細かい事例をあげると、精神疾患を考える場合、患者の臨床的な症候論や予後・経過予測はもちろんのこと、家族歴、既往歴、心理社会環境まで含めて総括的に考える。だからこそ、疾患動物モデルというものを規定する場合、構成妥当性(モデル動物の背景がヒト患者の発症機序に類似)、表面妥当性(モデル動物の示す行動変化がヒト患者の症状に類似)、予測妥当性(ヒト患者に有効な治療薬がモデル動物にも有効)など徹底的に考え、それでも本当にそれが病態生理を体现しているの

わたしも引退まで23年間しかない。23年で役に立つ薬を二つ作るのは大変な努力が必要である。

か不安で不安で仕方がない。臨床経験のあるMD研究者にはそのような傾向は多かれ少なかれ強いのではないかと思う。一方で、このような話をPhD研究者にしても話が噛み合わないことがしばしばある。ここが精神疾患研究の最大の問題点なのだと感じる。他のライフサイエンス、例えば、癌、免疫、代謝・内分泌、はたまたお隣の分野の神経内科においても、これだけ基礎と臨床にギャップがある分野は無いのではないかと思う。基礎神経科学の会で臨床の精神科の教授を見ることは最近こそ多くなったが、依然少ないと感じる。一方で、日本生物学的精神医学会などに基礎神経科学者がお出で下さるかと言えば、招待講演で少々お見かけする程度である。とりわけ問題だと思ふことは精神医学と神経科学という2つの分野間で、若い世代の交流が非常に限られていることと思うし、これが学問を推進するうえで中長期的な大きな構造的課題と感じる。MD研究者とPhD研究者で会話が噛み合いにくいことは必然なのである。そんな中で、新学術領

域としてわれわれの「マイクロ精神病態」の理念は、技術自慢の基礎神経科学者を精神医学に参入させることであつた。正直なことを言えば、この領域が本当に採択されるとは多くの計画研究者が思つていなかったと思う。予想を反して、領域は1度目で採択され、5年間で、本当にやりたいことを行つた。公募班では世界最高峰のイメージング自慢の猛者たちや分子生物学の大家の先生方が領域会議の度に白熱の議論を繰り広げた。イベントとしても、破天荒な企画を多く行つた。思い起こせば、数十人の若手基礎研究者を精神病院の保護室を含む隅々まで見学してもらつたこともある。ノーベル生理学医学賞受賞の利根川先生や、マウス行動解析の宮川剛先生、霊長類研究の山森哲雄先生、ヒト認知行動家の清水栄司先生、精神科臨床の笠井清登先生を同時に招いて、若手研究者も交えて自由に精神疾患の病態生理について議論したこともあつた。「ペテルの家」という精神障害等をかかえた当事者活動拠点の患者さまを複数お招きし、各人の症状につい



同じく脳を扱う立場のはずが、

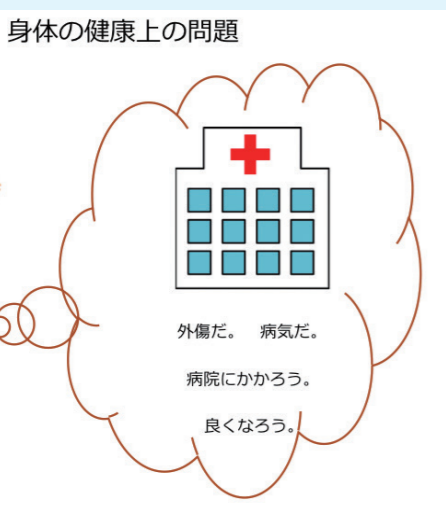
# 精神疾患の基礎研究と社会のメンタルヘルス。リテラシーの向上

東北大学・災害科学国際研究所・教授 富田 博秋

リテラシーとは、文章など何らかの形で表現されたものを適切に理解・解釈・分析したり、記述・表現する能力を指し、「識字率」と同じ意味で用いられたりすることばです。近年では、リテラシーという言葉は、情報を自分の目

的に合うように使いこなす能力である「情報リテラシー」、健康面での適切な意思決定に必要な基本的健康情報やサービスを調べ、情報を取得、理解し、効果的に利用する能力である「ヘルスリテラシー」等のような用いられる

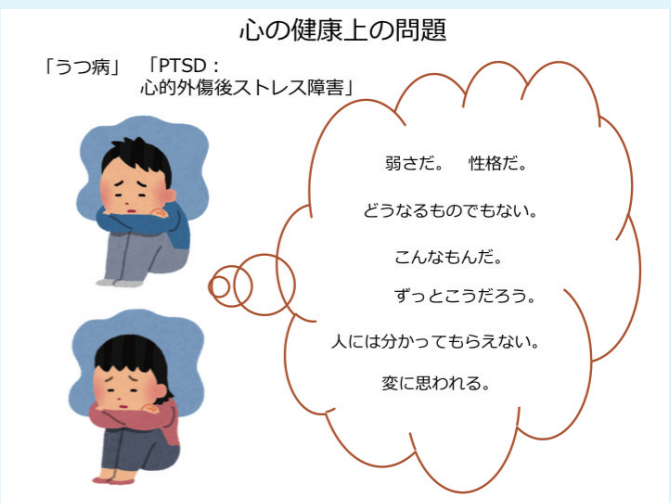
方をするようになっています。ジョーム博士らオーストラリアの研究グループは一般市民が精神疾患や精神医療の有効性をどのように理解しているかを調べ、1997年に「メンタルヘルス・リテラシー」というタイトルの、オーストラリア医学雑誌に報告を行っています。その中で、メンタルヘルス・リテラシーは、精神疾患の理解、治療や予防に有益な知識や考え方と定義されています。メンタルヘルスリテラシーには、特定の精神疾患を認識する能力、こころの健康に関する情報、精神疾患のリスク因子、改善因子、専門的治療や支援に関する情報を知らること、更には、そのような認識を高めたり、人に助けを求めたりすることができ易くなるような態度などが含まれます。



複雑な精神疾患の病態を解明するためには、精神医学者のみならず、神経科学者、分子遺伝学者等、幅広い基礎研究者との緊密な連携が必要で、そのための共通のターゲットを明確化して取り組む学術基盤の整備が、新学術領域マイクロ精神病態チームの目指す主要な目標です。精

神疾患病態解明研究の成果により、精神疾患をより正確に客観的に診断したり、より有効な治療法、予防法を開発に結び付くことが期待されますが、それだけでなく、メンタルヘルス・リテラシーが高まることも、波及効果として大事なことだと考えられます。近年、私共がマイクロ精神病態研究と並行して、東北大学で進めている後述の個別化医療技術開発研究事業の中で、地域社会の中のメンタルヘルス・リテラシーの向上を推し進める重要性と、その中で基礎医学の役割を改めて実感しており、ご紹介させて頂きます。

東北大学ではヒトの身体を形成する設計図ともいえる30億塩基対からなるDNA情報であるゲノム情報の中で、人によって異なる多型部位の情報を元に、いろいろな病気への罹り易さ、治療への反応性、副作用のリスクを推定して、個人の体質にあわせて医療や予防法を提供・提案する個別化医療・個別化予防の技術開発を目指して、その趣旨を理解して、参加して下さる宮城県人口の5%に相当する多くの方を対象に、ゲノム情報や様々な生活習慣等と健康状態との相関を検証するゲノム・コホート研究を進めています。この事業は、2011年に発生した東日本大震災による健康への影響を把握して、被災地域の健康増進に役立てて頂くことも、主要な目的としており、研究の参加者の方には、うつ状態や震災の記憶がよみがえって辛くなる等の心的外傷後ストレス反応についても問診票で状態をお伺いし、精神状態が悪いことが懸念される方につい



の精神的な健康の問題も身体の病気と同じように良くなり得る健康上の問題なのですが、そううけとられないことが多いことが問題です。おうおうにして、自分の元々の性格の問題、弱さの問題と捉えられ、人に相談しても

分かってもらえない、あるいは、かえって変に思われ事態が悪くなる、等と思われがちです。今日では、「うつ病」という言葉

ては、臨床心理士が電話をかけて、様子を伺い、必要に応じて、医療や支援につなぐ取り組みを行っています。その中には医療機関に受診した方がよいよううつ状態や心的外傷後ストレス反応を抱えながら、誰にも相談せずに一人で抱えておられる方が少なくありません。これが、身体的な健康の問題であれば、顕著だったり、長引けば、人々は医療機関にかかろうと思いません。うつ病、心的外傷後ストレス障害等

業を聞いたことがないという人はほとんどいないのではないのでしょうか。心的外傷後ストレス障害：PTSDという言葉も普及してきているように思います。しかし、まだ、これらの状態がどのような状態でも対処すればよいのかについては正確な理解が広まっていないのが現状です。医療機関を受診した人によりよい医療を提供することと並行して、社会の方に正確な精神医学の知識を伝えていくことは重要な課題です。

医学の進歩の内容を効率よく社会に伝えていくことが重要となります。

市民の皆様が真の意味でメンタルヘルス・リテラシーを身につけることは、単にメンタルヘルスに関する知識を知ることにと留まりません。その知識の成り立ちについても関心を向ける姿勢もそこに含まれます。なぜならば、知見によつてそれがどの程度確かな知見なのかは様々で、つまるところどのような根拠によつていわれていることなのかに基づいて、その知見の確からしさや限界などをわきまえておくことが必要になるからです。ある時にある根拠に基づいて正しいと考えられていた知見が、後に出た新たな根拠に基づいて否定されることも少なくはありません。

更というと、研究者がどのような研究を行うかで、限られた研究費をどのような研究に割り振るかで、数年後に有用となる知見や科学技術のあり方は異なつてきます。本来であれば、どのような知見や科学技術が社会にあるいは、特定の病気の患者さんに必要なのかということが反映

されて然るべきところですが、そのようなことは、社会や患者さんが、より医学研究や基礎研究に関心を持ち、社会や患者さんの団体と研究者と相互のコミュニケーションが活性化することで進んで来るものと思われれます。私は2000年から2006年

までの間、米国カリフォルニア州で研究生活を送りましたが、米国では、仕事を離れた地域での人間関係においても、研究に関わりのない生活をしている人でも、研究に対しての関心が高いように感じました。これは、難しい専門的なことを理解することに熱心ということではなく、むしろ、研究を素人には分からない難しいものと捉えず、研究に対する心の敷居が低いように感じました。そのことは、米国では、患者さんや家族の方を含め市民が研究費の寄付や研究のための検体の提供を非常に積極的に行なうというところにもみることができました。米国では公的研究助成のみならず民間の研究助成が大規模な研究を推進する原動力になつており、私自身も米国滞在中に、このような団体のうち、NARS

AD、トラステール財団、デラマーチン財団、ペンズナー財団、プリツカー財団等からの助成により研究に携わることができました。このことは、両国の教育システム、経済システム、医療システムを含む社会構造の違いにもよるものも大きく、一概には比較することはできないかも知れませんが、科学者の市民との向きあう姿勢も含め、今後のメンタルヘルス・リテラシーのあり方を考える上で参考になることではないかと考えています。

いずれにしましても、今後、市民の皆様と精神医療・保健従事者のみならず、精神医学研究者、基礎研究者も含めて、連携体制を形成しながら、社会のメンタルヘルス・リテラシーの向上への取り組みが進み、市民の皆様がメンタルヘルスに関する知識、関心が、医学研究への関心も含めて増えていくことが望まれます。

# 脳ゲノム解析による精神疾患研究

熊本大学大学院・生命科学研究所・分子脳科学分野

岩本 和也

DNA配列解析技術の発展は目覚ましく、国際共同研究で10年以上かかったヒトゲノム解析が、現在では1つの研究室で（精神科の1教室でも！）2、3日あればできるまでに身近になってきています。我々のゲノムに対する考え方も大きく変わりつつあり、不変で固定された情報のカタマリというものから、多型性に富み多くの修飾を受けているダイナミックで、またいい加減とも言える二面を持つことが明らかになりつつあります。

例えば、1つの神経細胞核に含まれるゲノム情報は、染色体異数性（特定の染色体本数が1本だったり3本だったりする）、コピー数多型、染色体微小欠失、トランスポソンの挿入多型、1塩基多型など様々な種類の多型を含み、他の細胞のゲノム配列と違

い得ることが知られています。程度や機能的な意義など不明な点が多いですが、我々の脳は異なるゲノム構造を持つ細胞の集合体であると言えます。また、個体内外の環境要因の影響を受けてエピジェネティックな状態が変動することが知られています。以前は第5の塩基と呼ばれるメチルシトシンだけを考えると、近年メチルシトシンが酸化されたハイドロキシメチルシトシン、カルボキシルシトシン、フォルミルシトシンなど様々な修飾状態が、特に神経系統細胞において豊富に存在することが報告されています。多様なシトシン修飾の存在は、もはや分裂することのない神経細胞における能動的な脱メチル化反応の過程に関わっていると考えられています。その全体像はまだ

明らかではありません。

我々の研究室では、上記のような脳神経系ゲノムの配列と修飾の多型性について、頻度やパターンの変化が精神疾患の病因や病態と密接に関係しているのではないかと考え研究を行っています。研究対象は過去数年間で初めて報告されたような現象が多く、また、ごく微量の死後脳試料を対象とする研究のため、既存の技術や試薬キットでは解析できない場合が多くなります。そのため、研究リソースの大部分を解析技術の確立や条件検討に費やすこととなります。長い苦闘を経て得られたデータは、ルーチンワークの研究手法では得られない、誰も目にしたことのない exciting なものです。そのようなデータを研究チームで精査し、議論している時が

研究の一番の醍醐味だと感じます（データの洪水に溺れているだけの時がよくありますが・・・）。新学術領域研究期間中では、研究成果として、トランスポゾンLINE-1のゲノムコピー数が統合失調症患者死後脳で上昇していることを明らかにしました（Bundo et al., Neuron 2014）。詳しい研究内容については別稿を参照して頂ければ幸いです。

さて、研究の場を東京から熊本大学に移し、はや一年が過ぎました。熊本大地震の影響を受け生活や研究活動は大きく制限されましたが、多くの先生方からのご支援を頂き、自分の研究活動は色々な人たちや研究コミュニティに支えられていたのだと実感した一年でした。厚く御礼申し上げます（匿名でラボに食料品

を送ってくださった方どうもありがとうございました。この場をかりて御礼申し上げます。今後は、これまで一緒に歩んできたスタッフや学生さんたちと共に、また、多くの新しい出会いも活しながら、さらに研究を前進させて行きたいと思っております。一緒に醍醐味（苦闘？）を分かち合つて頂ける方を大募集しています。

（雑誌「分子精神医学」掲載原稿（13：226・227）から加筆転載）

# 領域を終えるに当たって

領域代表東京農業大学 教授  
喜田 聡

2011年、本領域を私が代表として提案することとなり、その時には、医師でもない私がこのような精神疾患研究領域の代表であつてよいのかと自問自答しました。ただ、この時点で、国内には精神疾患に従事する基礎研究者が少なすぎると常々感じていました。農学部でも生活習慣病やガンを対象とする研究は盛んに行われ、認知症は少しかつて研究されていますが、精神疾患に至ってはほとんど研究されていません。一方、今から約20年前に、分子生物学のメッカであった米国のコールドスプリングハーバー研究所（計画研究代表者の那波先生は、私の留学前にこの研究所で研究室を運営されていた大先輩です）に留学してみても、日本の研究者のレベルの高さは世界に誇るべきであると感じていました。そこで、国内の優秀な基礎研究者が精神疾患研究領域に参入すれば、様々な化学反応が起こり、世界を凌駕できるはずとの強い思いがありました。この思いはこの領域を提案する上でのモチベーションで

したし、今も変わらず、領域をオーガナイズする上での原動力となつております。

5年間の領域活動を通して、精神疾患研究の難しさも改めて感じました。精神疾患は遺伝子の病気ではなく、その発症には環境要因が必要で、す。しかし、何が環境要因となるか、精神疾患を引き起こすにはどれくらいの環境要因が必要なのかの明確な答えは未だありません。すなわち、環境要因を定量的に評価して、明示することは現時点では不可能です。今後もこの謎に挑んでいく必要があります。このようにゴールまでの道のりが遠そうな精神疾患ですが、嬉しいことに、本領域における研究成果を利用して、臨床オープン試験もスタートしつつあります。計画研究代表者の吉川武男先生、富田博秋先生、橋本謙二先生は脳科学戦略推進プログラム（融合脳）において、精神疾患の克服に向けた研究をスタート

されました。また、私の研究成果となりませんが、国立精神神経医療研究センターの金吉晴部長のご協力もあり、臨床試験が開始されました。このような試みに至つたことは、国内に基礎研究者と臨床研究者が連携して精神疾患を克服しようとする体制が整えられてきた証と思います。今後、精神疾患の謎を追い求める基礎研究と、基礎研究の成果から臨床応用を試みる臨床研究とが相互作用しながら精神疾患研究領域が益々発展する必要があると考えております。

本領域が発足した2012年はちょうど私の息子が小学校に入学した年で、私自身も息子と一緒の（領域代表）1年生として、とにかく一生懸命頑張るしかないと感じて、領域をスタートしました。当初は息子共々5年後の未来は全く想像できませんでした。今や息子は私よりもたくさん食べるようになり、体重は2倍以上に増え、5年の月日も感じます。しかし、あつという間の5年

間でした。もつといろいろできたのではないかと思ひ、反省する点も多々あります。しかし、いろいろなチャレンジできたことには感謝の言葉しかありません。少なくとも現在に至るまで、本領域を無事運営できたのは、外部評価委員を引き受けていただいた樋口輝彦先生、井ノ口馨先生、岡野栄之先生、糸原重美先生、澤明先生、大塚稔久先生、暖かく見守って頂いた計画研究並びに公募研究の代表の先生方、また、様々な企画にご尽力頂いた先生方、さらには、企画にご参加頂いた皆様方のお陰と申しております。皆様方のご協力とご支援に心より感謝申し上げます。今後は、微力ながらも、国内の精神疾患基礎研究の推進に少しでも貢献できるように、努力致します。これからも、精神疾患研究への応援の程宜しくお願い申し上げます。

文部科学省科学研究費補助金  
「新学術領域研究（領域提案型）」平成24年度～28年度  
マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出  
ニュースレター Vol.4  
平成29年3月発行

編集・発行人 喜田 聡  
発行所 新学術領域「マイクロ精神病態」事務局  
〒156-8502 東京都世田谷区桜丘1-1-1  
東京農業大学 応用生物科学部 バイオサイエンス学科内  
TEL&FAX: 03-5477-2318 email: micro@nodai.ac.jp  
HP http://microend.umin.ne.jp