

特集 “精神疾患の病理機構” によせて

吉 川 武 男 岡 本 仁

(理化学研究所 脳科学総合研究センター)

精神疾患は、1950年代に serendipitous に見いだされた治療薬の薬理作用から“うつ病のモノアミン仮説”，“統合失調症のドーパミン仮説”が提唱され、それから病理機構の解明に向けた具体的な取り組みができるようになったとも言える。しかし、その後順調に発展できたわけではなく、ゲノム科学や神経科学、モデル動物研究の裾野の広がり、イメージングテクノロジーの進歩など、周辺科学や学際分野の進展によって、1990年代ごろから急速に知見が集積してきたように思う。

本特集では、現時点までに蓄積された生物学的エビエンス、疾患解明の切り口、期待できる治療戦略、今後の展望に至るまで、各分野のエキスパートに丁寧に解説していただいた。物事の本質に辿り着くためには、“森も見て木も見る”ことが大切であると思われる。精神(神経)疾患の理解、想定される分子病理に対して、俯瞰に重点を置いた総説、できる限り分子・生理の連鎖まで踏み込んだ総説、その両方のバランスを取った総説のそれぞれが本特集には揃っており、読者の理解に役立つことが期待される。疾患の発症には遺伝的素因(G)、生育環境(E)、それらの相互作用(GxE)が寄与する(その他に“偶然”も)。よってテーマとしては、原因の最上流に想定されるゲノムに重きを置いて、田淵、仲西・内匠、廣井、近藤・池田・岩田、池亀ら、加藤(忠)、塚越・西道の諸先生が執筆してくださった。環境、あるいは原因と結果(疾患)の間にある“中間表現型(シナプス・回路を含む)”を主に意識した総説は、河西ら、相澤、宮本・鍋倉、加藤(隆)・神庭、那波・湯川、古屋敷の諸先生方が執筆してくださり吉川・前川も加えさせていただいた。GxEは各総説にちりばめられている。

諸先生方のおかげでとても包括的な特集が組めたが、依然ミステリーの部分は大きく、極論すれば精神疾患はなぜ複雑なのか、その具体的な事象が徐々にはっきりしてきた段階とも言える。紙幅の制限のため提供される情報量には限度があるが、読者にとっては考えるヒントがたくさん含まれていると思われる。想像力豊かに批判精神を持って読んでいただければと思う。例えば、① いろいろ研究されている環境要因を考えると精神疾患の遺伝率は報告されているほど高いのか(実際自閉症では下方修正の報告がある¹⁾)、精神疾患が生物学的に定義できない現状では、遺伝率をどう捉えるか、② 遺伝要因と社会・環境要因のメカニカルリンクについてのさらなる詳細は、③ エピゲノムの遺伝は、④ ゲノム上の蛋白質をコードする以外の機能配列の貢献度は。それらのネットワークの種間保存度は、⑤ 疾患によって特有の顕在発症年齢帯があるのはなぜなのか、⑥ 神経系の個々の細胞の“個性”^{2,3)}はどの程度疾患と関連するのか、⑦ 栄養を考える場合、代謝系や腸内微生物の影響は、等々。

今後のよりいっそうの発展においては、以上のように幅広い分野の研究者の参画が不可欠であり、多くの読者に本特集の命題に興味を持っていただければ関係者一同の望外の喜びである。

●文 献

- 1) Hallmayer J, Cleveland S, Andrea Torres A et al : *Arch Gene Psychiatry* 68 : 1095-1102, 2011
- 2) Bundo M, Toyoshima M, Okada Y et al : *Neuron* 2013 Dec 31 [Epub ahead of print]
- 3) McConnell MJ, Lindberg MR, Brennand KJ et al : *Science* 342 : 632-637, 2013