心の健康産業創成に向けた本格研究

ストレスによる精神・神経疾患の発症とその抑制法

ストレスマーカー群の探索

わが国の自殺死亡者数は1998年以来、毎年3万人にのぼっています。最近は中年男性の自殺が急増しており、その多くは「うつ病」と「孤独」に悩み苦しんでいることが分かってきました（平成16年厚生労働白書）。うつ病患者数も2000年頃から急増し、2005年には92万人（平成19年厚生労働省「患者調査」）ですが、未受診患者を合わせると600万人といわれており、予備軍（未病状態）まで含めると相当数にのぼると考えられます。精神疾患の診断基準は人の言動に基づいており、ストレスが高じて精神疾患に至る過程（未病状態）の把握が困難なため、見過ごされがちです。うつ病研究の最近の世界的動向をみると、新しい診断法を目指した基礎研究が行われており、モデル動物やバイオマーカーが注目されつつあります。そこで、私たちは新しいバイオマーカーを探索し、「心の健康」すなわち「人が生きがいを感じつつ自律的に生活し得る（社会貢献できる）ような状態」に貢献する技術開発を目指しています。

ストレスから疾患に至る過程の仕組みを明らかにし、未病状態の把握を実現することが目的です。私たちは、遺伝子改変などではなく、ノーマルな動物に各種ストレスを加えて精神・神経疾患モデルを作製し、神経科学的解析を行うとともに、疾患発症にかかわる脳内ストレスマーカー群を同定して疾患発症に至る仕組みを明らかにします。また、血中ストレスマーカーを同定し、他の研究チームと共同でストレスマーカー測定技術を開発することによって、未病状態の把握による心の健康維持・増進を目指します。既に市販されているストレス計測装置はアミラーゼなどの測定を行うものであり、健常人における急性ストレスの把握に適しています。他研究機関で探索中のバイオマーカーは疾患マーカーであり、狙いは新しい診断法の開発です。一方、私たちが探索しているストレスマーカー群は、疾患につながる可能性の評価を可能にするためのもので、他の測定技術とは異なります。

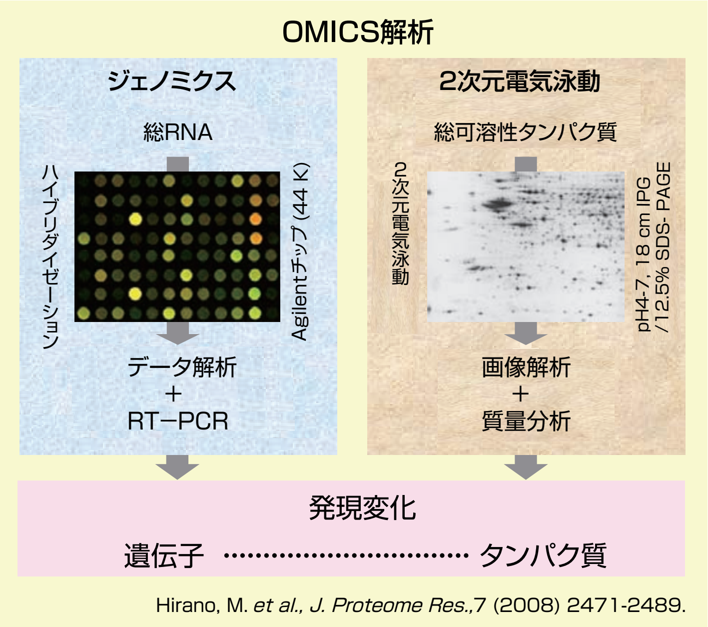

図1　ストレスマーカーの探索
これまで知られていないストレスマーカーを同定するため、'OMICS' 技術による遺伝子・タンパク質発現の網羅的解析を行った。

ストレスによる各種疾患発症メカニズムの解析

未病状態の把握を目指した研究はまさに始まったばかりであり、下記のような動物の脳内遺伝子・タンパク質発現の網羅的解析（図1）を行うことによりストレスマーカー候補群を同定しました。44,000種類の遺伝子の中から、うつ病、発達障害、統合失調症にかかわるストレスマーカー候補群を見いだしました。これらすべてのストレスに対して共通に発現変化した遺伝子も複数同定しています。

うつ病：ラットに対する拘束・明暗周期かく乱・水浸などのストレスの影響の解析

発達障害：神経毒投与により特定の神

1982年から脳研究を行っています。より良い研究環境を求めて産・学・官と異動してきました。2001年からNEDOフェローとして環境化学物質が脳に及ぼす影響について研究し、2005年、ヒューマンストレスシグナル研究センターに精神ストレス研究チームを立ち上げてストレス研究を開始しました。同研究センターの設置期限終了に伴い、2008年度から研究チームごと健康工学研究センターに移って心の健康を目指して研究を行っています。

増尾 好則（ますお よしのり）
y-masuo@aist.go.jp
健康工学研究センター
精神ストレス研究チーム

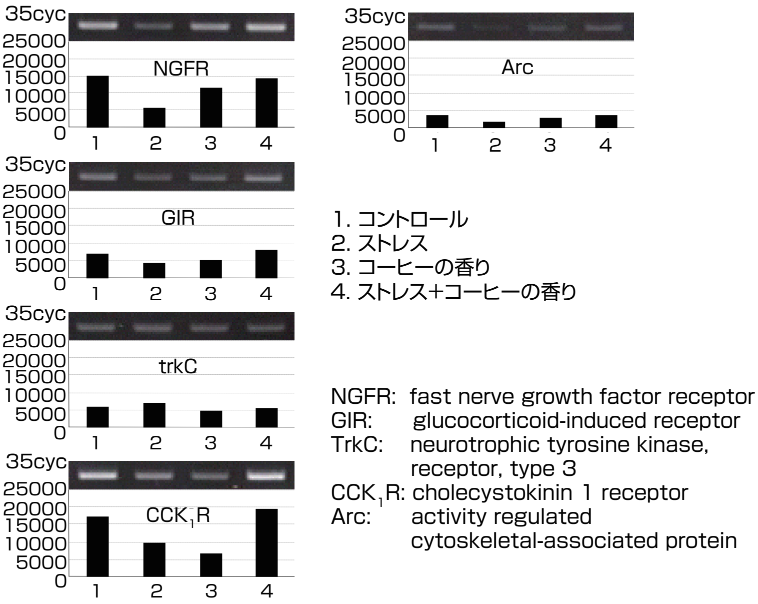

図2 ラット脳内の遺伝子発現レベル
各遺伝子の発現レベルは RT-PCR によって測定した。

経の発達を阻害したラットや先天的発達障害モデルラットの解析
精神・神経疾患：化学的ストレスによる統合失調症やパーキンソン病（神経変性疾患）のモデルラットの解析

さらに、ストレスによる発現変化がコーヒー豆の香りによって抑制される遺伝子（図2）およびタンパク質を見いだしました。この研究は、香りによる脳内因子の発現変化を初めて証明したことから、反響が大きく（図3）、これをきっかけに嗅覚（きゅうかく）研究の世界的権威Hummel教授（ドレスデン大・医）との共同研究を開始しています。ヒトのストレス測定には低・非侵襲生体試料の測定技術が必要であることから、血中ストレスマーカーの探索を行い、うつ病にかかわる候補遺伝子を800種類以上同定しました。脳、血液ともに発現変化したストレスマーカーも複数見いだしました（特許出願中）。

今後はストレスマーカーのヒト血液での有効性を検証するとともに、各マーカーの機能解析を行い、ストレス応答メカニズムを体系化します。また、次の段階として、唾液（だえき）、尿などの非侵襲試料でのストレスマーカーの検出も検討します。

製品化に向けた評価技術の開発

ストレスマーカーのヒト血液での有効性を検証した後は、各疾患に至る過程を評価するストレスマーカー測定用DNAカスタムアレイやラボチップによるストレス計測評価技術を開発します。これは健康診断や人間ドックへの適用が考えられますが、さらに簡便な装置の開発といった技術革新を促し、在宅での精神状態の客観的把握を可能にします。また、ストレスマーカーに関するデータベースを構築し、健康情報サービスの創成を行います。一方、香りなどのストレス抑制効果をヒト血液で検証し、ストレス抑制に向けた食品の開発やアロマセラピーなどのサービス産業に貢献します。

研究成果が社会にもたらす効果

この研究の成果に基づくストレス計測評価技術は、心の健康状態を客観的に評価するものであり、精神・神経疾患の未病状態を把握できるようになります。また、健康情報サービスや食品の開発・サービス産業などを通じて心の健康維持・増進に貢献します。メンタルヘルスの異常は自身も周囲も気付き難く、受診の敷居が高いこともあり、未病状態のまま悩み苦しむ人々が多いことから、この研究の成果が社会にもたらす効果は大きいと考えます。

参考論文

Seo HS *et al.: J Agric Food Chem*, 56, 4665-4673 (2008) .
増尾好則: *Aroma Research*, 9, 54-61(2008) .

報道

American Chemical Society PressPac 2008年 6月11日
Coffee's aroma kick-starts genes in the brain

Telegraph (UK) 2008年 6月11日
Coffee aroma alone 'enough to wake up'

The Washington Post 2008年 6月13日
Coffee Beans May Be Newest Stress-Buster

The New York Times 2008年 6月17日
Just Smelling the Coffee Can Wake Up Genes

National Public Radio npr SCIENCE FRIDAY Washington, D.C. 2008年 6月20日
Waking up to Smell the Coffee Good for Brain too
Guest: Yoshinori Masuo, AIST, Japan

図3 参考論文・報道