

## 精神疾患の客観的診断バイオマーカーの探索

—— 山の向こうに山あり，山また山 ——

三 國 雅 彦<sup>1,2</sup>

### 要 旨

客観的な診断バイオマーカーがなく，問診だけで診断している精神科医療における喫緊の課題は各精神疾患の診断バイオマーカーを獲得することである。しかし，世界中でたくさんの研究者が遺伝子解析やMRIなどの画像を用いた臨床マーカーの研究に凌ぎを削っているが，他の研究者によって再確認されることがほとんどなく，臨床的に有用な知見は得られていない。

この小論ではがんのバイオマーカー研究で始まり，精神疾患のバイオマーカーの研究に従事し，技術革新を目指してきた，小生の研究の旅路を紹介する。近赤外線分光法が種々の精神疾患のうつ症状の補助的診断法として厚生省から先進医療に承認されたことは大きな一歩であったが，精神疾患患者の治療に本質的にかかわる分子マーカーの探索が必須である。(Kitakanto Med J 2014 ; 64 : 117~124)



キーワード：診断マーカー，精神医学の技術革新，脆弱性，後成的遺伝子修飾，近赤外線分光法

There are few earthly things more beautiful than a university.

ジョン・F・ケネディ米大統領が殉職されて，ちょうど50年になり，様々な報道がなされているが，2012年12月の最終講義で申し述べたように，ソ連との冷戦下における「世界平和の戦略」のケネディ演説(1963年6月)はこの文言から始まっている。「冷戦下でも根本的絆は，この地球で共に同じ空気を吸い，共に子ども達の将来を考え，そして死んでいく人間同士なのだ」と訴えていたのがアメリカン大学の卒業式の式辞であったからである。その大学の美しさは，キャンパスや尖塔の建物にあるのではなくて，大学が真理を知りたくて人々が努力する場であること，真理を知っている人が他の人々の目を開かせるように努力する場であることが美しいのだと述べ，平和については，しかし，余りにも無知が蔓延し，真実が語られることが稀であるので，この演説を大学です

るのだと力説している。

国立大学と国立研究所での40年の研究者生活といっても，「辿り来て，未だ山の麓」の感は否めず，ほんの小さな経験に過ぎないが，大学についてのケネディの言葉は小生の実感でもある。大学が精神医学・医療の改革の拠点になってほしいと願って，多くの恩師，同僚，妻や家族によって支えられた小生の研究の旅路を以下に略述し，何かの参考にしていただければ幸いである。このような誌面をお与えいただき，和泉医学系研究科長・医学部長，石崎編集委員長にこころから感謝申し上げる次第である。

約45年前の学園紛争当時は病理医が細胞の核の大きさや異形性からがん細胞と判定していた時代であり， $\alpha$ -フェトプロテイン(AFP)以外にがんのバイオマーカーと呼べるものはなかったが，小生は平井秀松教授が主宰されていた北大生化学教室に入り浸って，塚田 裕助教

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科  
平成25年12月20日 受付

2 栃木県那須塩原市井口537-3 国際医療福祉大学病院精神科

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科 三國雅彦

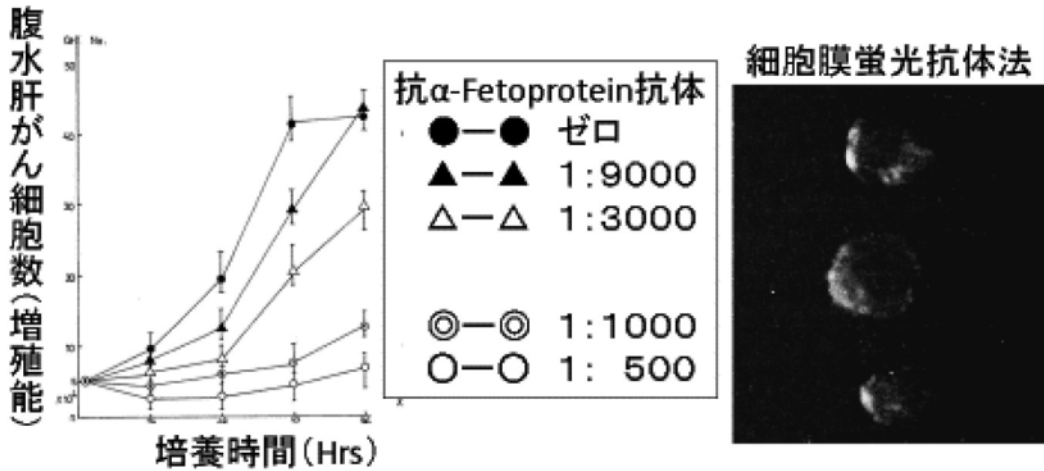


図1

### メラトニン合成系と光に関連する日内リズム形成

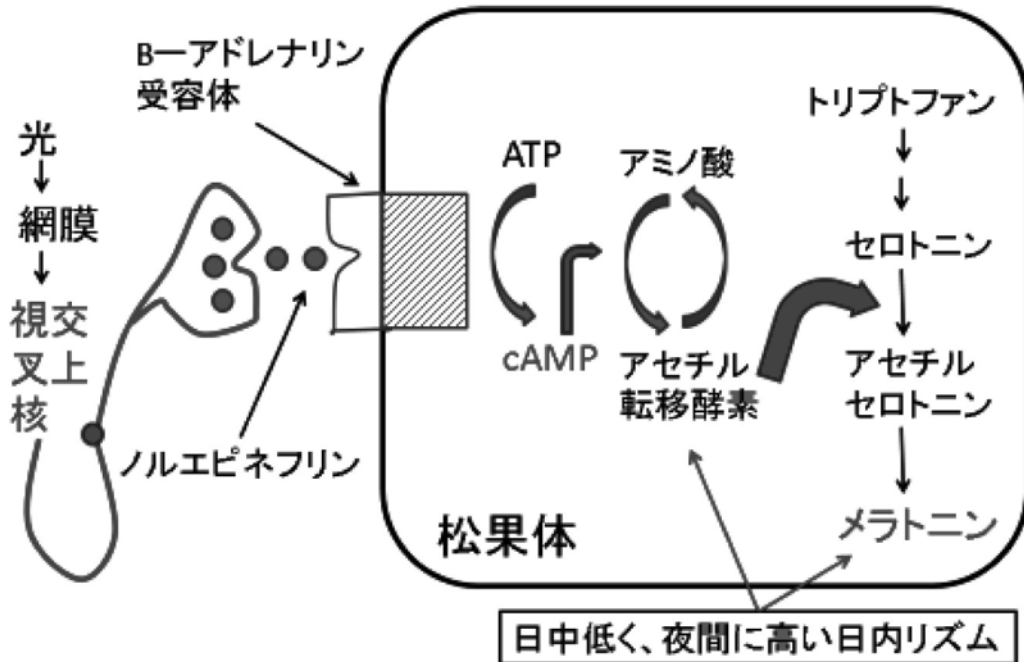


図2

授といっしょにラット腹水肝がん細胞の培養系を用いて、がん細胞表面から AFP が分泌される瞬間を抗 AFP 抗体で捉える実験をしていた。AFP は正常ラット胎児血清のプレ・アルブミン分画に大量に存在するタンパク質であり、がんが「先祖がえり」といっても肝がん細胞が本当に AFP を作るのか、肝がん細胞周辺の反応性の正常細胞が作るのではないのかということが当時論じられていた。小生らは AFP が肝がん細胞由来であること、また、培養液に抗 AFP 抗体を添加すると、濃度依存的に肝がん細胞の増殖抑制効果があることも明らかにして (図1), Int J Cancer に 2 編の論文を報告した。<sup>1,2</sup>

その後、がんは 20 世紀末までには決着がつくといわ

れていたもので、ブラックボックスである脳科学の研究をするため、諏訪 望教授が主宰されていた北大精神医学教室に入れて頂いたが、卒業した 1973 年は、ハウンスフィールドが CT の実用化に成功した年であり、世の中に CT も MRI もなかった。精神疾患の診断は専ら問診で行われていて、今日でもうつ病や統合失調症の病名で保険請求できる脳画像検査はひとつもない。

諏訪教授と当時の教室員は 1954 年に日本で初めての抗精神病薬の臨床治験を、クロールプロマジンやレゼルピンを用いて開始するとともに、治療前後の自律神経機能指標や内分泌機能指標を解析する研究を推進した。そして、1960~70 年代には精神疾患における情動障害と下

## 1990年代以降の新規抗精神病薬開発の背景

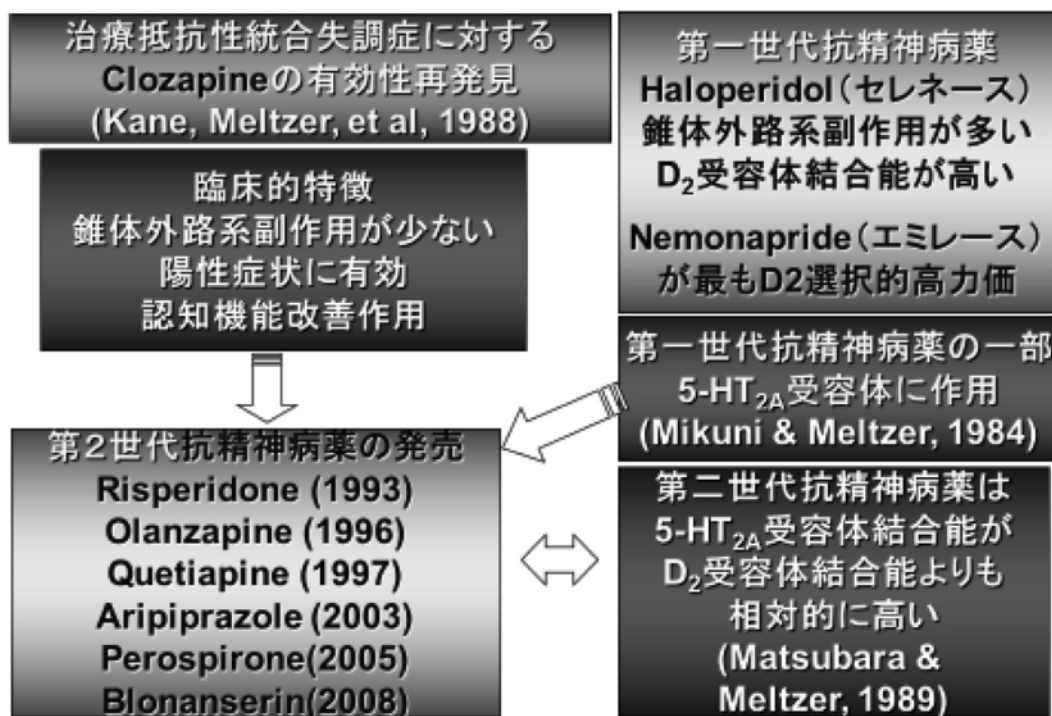


図3

垂体-副腎皮質、視床下部ホルモン、アミンとの関連を研究していたので、小生はアミン受容体の面から精神疾患の研究をすることにした。ところが、アミン受容体は1990年代に遺伝子がクローニングされるまでは、二次メッセンジャー系の解析やアイソトープで標識した受容体作動薬や阻害薬をプローブとした受容体結合解析などにより、受容体機能を明らかにしてきたが、受容体の影を見ているに過ぎないという批判が常に付きまとっていた。したがって、Gタンパク質共役型受容体の結合実験を通じて薬理生化学的研究を推進していたレフコヴィッツに2012年ノーベル賞化学賞が授与されたことは、彼らの論文をみて結合実験を始めた小生にとって感慨無量であった。卒業当時のメラトニン合成の模式図を図2に示すが、受容体はまさに概念に過ぎず、その機能の評価はcyclic AMPの量の変化でなされていた。その後、 $\beta$ -アドレナリン受容体に共役し、アデニルシクラーゼに促進性に作用するGTP結合タンパク質、Gsが明らかにされ、この発見でギルマンは1994年ノーベル賞を受賞し、アデニルシクラーゼに抑制性に作用するGiは北大薬学の宇井理生教授によって発見され、宇井教授はドイツ国際医学賞であるエールリッヒ賞を1991年に受賞した。その宇井教授の指導を受けながら、アミン受容体機能の面からの精神疾患の生物学的研究のために、ヒト血漿中cyclic AMP濃度の日内変動の存在を明らかにし<sup>3</sup>、また、ストレスによるヒト血漿中のcyclic AMP濃度の上昇と心理学的な評価による不安水準の変動とが一致すること

を報告した。さらに、アミン合成酵素の研究でノーベル賞を受賞した米国NIHのアクセルロッドはメラトニンのリズム形成にcyclic AMPの関与は必須であるにも関わらず、cyclic AMPの日内リズムの存在を否定していたが、ラット松果体におけるcyclic AMP濃度の明確な日内変動を証明することができた<sup>4</sup>。サンプルの収集方法を断頭からマイクロウェーブ照射に変更し、代謝酵素を不活化したサンプルで測定できたためであった。

1981年から83年の2年間、米国シカゴ大学精神科のMeltzer教授(現、ノースウエスタン大学教授)の元に留学し、各種アミン受容体結合測定を駆使して、アミン受容体に対する向精神薬の親和性や向精神薬の反復投与の影響についての研究に従事して、特にセロトニン(5-HT)-2A受容体の密度に対する抗うつ薬や抗精神病薬の慢性投与の影響に関する研究に集中した。クロールプロマジンなどの抗精神病薬はD<sub>2</sub>ドーパミン受容体を阻害する機序で作用するというのが一般的な考え方であり、錐体外路系副作用も知られていたが、小生はD<sub>2</sub>選択性の強いハロペリドールやスルピリドの反復は5-HT-2A受容体密度に影響しないものの、D<sub>2</sub>とともに5-HT-2A受容体にも親和性を有するクロールプロマジンやシス・フルペンチキソールなどの抗精神病薬の反復投与は抗うつ薬と同様に5-HT-2A受容体密度を低下させることを明らかにし<sup>5,6</sup>。本研究がSerotonin-2A受容体-Dopamine-D<sub>2</sub>受容体に影響するAnti-psychotics抗精神病薬(SDA:錐体外路系の副作用が少ない第二世代の新

規抗精神病薬として現在汎用されている)の開発につながるようになった(図3)。

帰国後、北大精神科に戻り、5-HT-2A受容体を介する細胞内情報伝達系、フォスファチジル・イノシトールリン脂質代謝系の測定を宇井教室の岡島先生(現、群馬大学生体調節研究所長)に教えていただき、5-HT-2A受容体機能の基礎的ならびに臨床的研究に従事し、講師に昇任したが、国立がんセンター、国立循環器病センターに次ぐ、三番目のナショナルセンターとして1986年に誕生した国立精神・神経センター神経研究所第三部の躁うつ病研究室の担当を命じられ、北海道から東京に移った。ここでは未服薬うつ病患者の血小板における5-HT-2A受容体-フォスファチジル・イノシトールリン脂質代謝系機能を細胞内Ca<sup>2+</sup>イオン濃度の変化で解析し、その機能亢進を明らかにした。<sup>7</sup>この方法が日本発の臨床マーカー研究に発展し、諸外国での再確認の報告もなされたが、汎用性の面で実用化できなかった。また、うつ病では視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系のフィードバック機能をデキサメサゾン抑制試験で測定し、その機能不全と、結果としての高コルチゾール血症が知られているが、ラット前頭葉の5-HT-2A受容体結合密度の増加や5-HT-2A受容体機能亢進が末梢投与のグルココルチコイドの慢性刺激で生じることを証明し、うつ病におけるHPA系の障害と5-HT-2A受容体機能亢進との連関を明らかにした。<sup>8</sup>

一方、うつ病や躁病の発症のきっかけとなるライフ・イベントの最大のもは親しい親族・友人の死であるが、その経験をした大多数の方々がうつ病や躁病を発症するかというと、否である。このことは、うつ病や躁病の発症にはストレス性の刺激に意味はなく、インパクトの大きさが問題であることを示唆するとともに、発症しやすさを有する個体にその刺激が負荷されると発症することを示唆する。その発症しやすさとして、遺伝的要因と養育環境要因ならびに加齢に伴う要因が考えられるので、ラットの胎生期の後半にステロイドホルモン負荷<sup>9</sup>や軽微なストレス負荷、あるいは新生児期に反復する母子分離ストレス負荷という養育環境が及ぼす仔ラットの成熟後のステロイドホルモン分泌の調節機能並びに不安や抑うつに関連する行動を調べる研究に従事し、今日のエビジェネティクスに結びつくさきがけ的な研究となった。また、うつ病や躁うつ病の発症関連遺伝子研究に関しては、Wolfram syndromeという視神経萎縮やI型糖尿病などの症候を呈する劣性遺伝性疾患で、躁うつ病の病像を呈する兄弟例を報告し、健康者も含めた一族30数名の白血球を採取し、米国のワシントン大学糖尿病内科のパーマット教授と共同研究を開始した。

しかし、臨床でのエビデンスを確立しないと、研究所

で精神疾患モデル動物や脳科学の基礎的研究を実施しても、臨床には還元しにくい現実を考えて、大学の臨床教室に戻る決心をし、1994年11月に群馬大学精神科に助教授として赴任した。群大では陽電子放射断層法(PET)が稼動し、核医学講座にはリガンド合成の助教も配置されているなど、各種脳画像解析法が整備されており、その上、当時の核医学の遠藤教授や井上助教授(現、横浜市立大学放射線科教授)が協力してくださった。また、1998年4月に教授に昇任後、補正予算の風が吹いて、神経精神医学講座には脳磁図が設置されるとともに、脳の優位半球のみを24チャンネルで測定する近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)装置が2台設置されたため全脳を解析できるようになるなど、精神疾患の診断補助となり得る臨床エビデンスを構築する取り組みの基盤が整った。

その成果の第一として、NIRSで解析した、「あ」や「か」のつく言語を次々に言う課題負荷時の前頭葉における酸素化ヘモグロビンの反応パターンが単極性うつ病、双極性障害、統合失調症、健常対照でそれぞれ異なっていることを初めて明らかにすることができ、大学院生達の学位論文が高頻度に引用されていったことは本当に幸いであった。<sup>10,11</sup>2009年3月には群大から申請した光トポグラフィ(NIRS)がICD-10でのF2(統合失調症圏)、F3(うつ病圏)のうつ症状の鑑別のための補助的検査法として厚生労働大臣から先進医療に認められた。これは精神科で唯一の先進医療であり、現在20以上の大学や研究機関で実施されている。その後、この方法には頭皮の血流中の酸素化ヘモグロビンを同時に測定している欠点が指摘されたが、現在では、分離して測定することが可能になっている。これらの一連の成果は福田正人准教授(現、神経精神医学分野教授)と教室員の努力の賜物であり、日立メディコとの共同研究もあって、初めて可能になったものである。さらに付け加えると、注意が向けられていない状況での異種の音刺激に対する脳の電位変化について、うつ病や躁うつ病と健常者とを脳磁図で計測すると、うつ病では反応の低下、躁うつ病では反応の遅れが認められ、NIRSと類似した所見が得られている。

一方、教授就任後、最初に出版した英文論文が、パーマットらとの共同研究の成果である、Wolfram syndromeの原因遺伝子、WFS1遺伝子のクローニングを報告したNature Geneticsの論文<sup>12</sup>であり、その後、生体調節研究所の武田教授(現、岐阜大学内分科教授)との共同研究で、Wolfram syndromeではない躁うつ病の患者でのWFS1遺伝子のイントロンのSNP解析を行って、躁うつ病に特有なハプロタイプの存在を見出すことができ、<sup>13</sup>これで、一気に躁うつ病の分子病態生化学的解明や診断バイオマーカーの確立に進めると期待したが、諸般の事情によりそれ以上には進むことができなかったのは残念

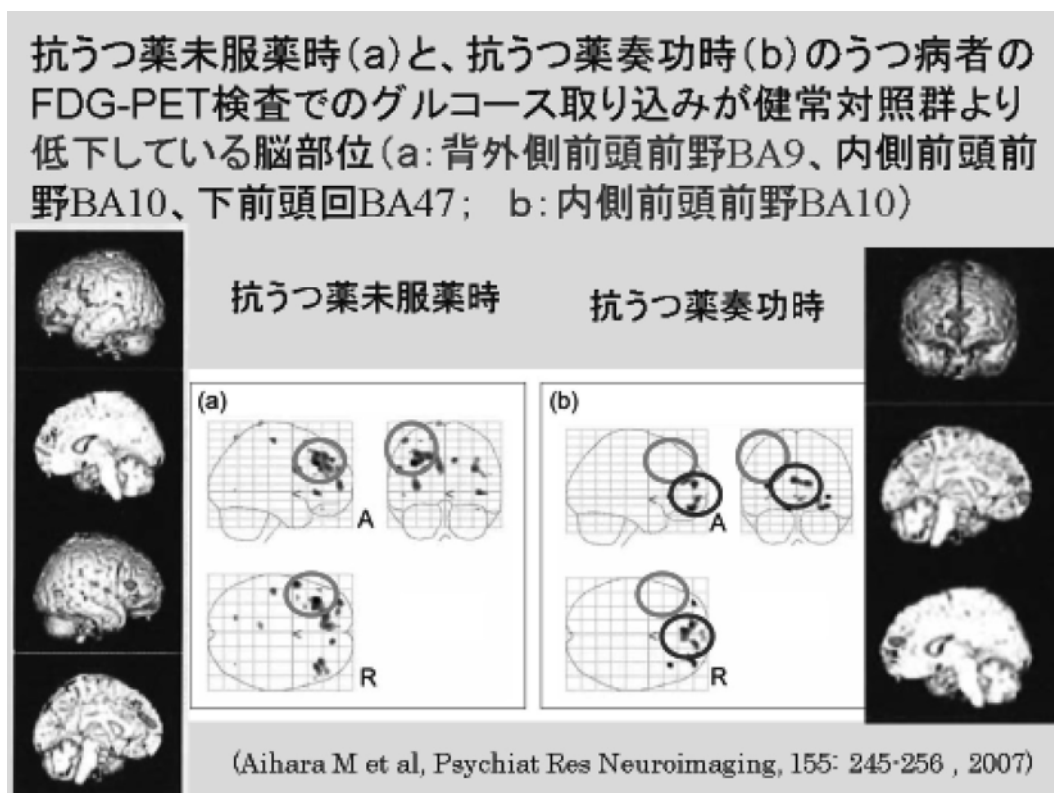


図4

であった。

その他、未治療のうつ病について、疑似糖のフルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた PET による脳画像学的解析やデキサメサゾン/コルチコトロピン遊離促進ホルモン (Dex/CRH) 負荷による神経内分泌学的解析を行い、治療前後の変化について調査した。その結果、うつ状態で機能低下し、寛解すると健常者と差のなくなる、うつ状態依存的機能低下脳部位として左前頭前野背外側や前部帯状回を明らかにし、同じく状態依存的臨床マーカーである Dex/CRH 非抑制と関連する脳部位として内側前頭前野極を同定できた。また、興味深いことに、臨床的には寛解していても、残存する脳機能低下部位があり、前頭前野内側と前頭極であることを明らかにでき(図4)、すぐに抗うつ薬を中止すると、うつ症状が再燃してしまう機序の一部を初めての報告できた。<sup>14</sup>

FDG-PET 研究のもうひとつの成果は、がん患者のうつ症状悪化を予測する脳機能の異常部位の同定である。がん患者の ADL や QOL の向上がいわれて久しいが、うつ症状が出現するとがんの闘病意欲も QOL も低下してしまうので、その出現予測はきわめて喫緊の課題である。そこで、治療効果の判定や再発の有無のための PET 検査時に、研究への参加に同意してくれたがん患者を対象に、精神的診断を行い、その後、3ヶ月ごとに、不安や抑うつ of 自覚症状の有無を調査票で送り返してもらい、一年後に再度診察させていただき、精神症状の出現の有無を診断し、一年前の PET 検査の結果との比較を行っ

た。110名のがん患者が参加してくれ、10%にうつ病と適応障害が発症したこと、発症前の PET で前部帯状回がすでに機能亢進していたことを明らかにできた。<sup>15</sup> この部位の血流増加は健常者の悲哀、苦痛に関連することがすでに報告されており、また、前述のようにうつ病や適応障害では前部帯状回での機能が低下するので、この前部帯状回の機能亢進は発症脆弱性を示唆している初めての発見ということになり、AFP の研究で始まった小生としてもがん学界に少し恩返しできた思いであった。

恩師の諏訪教授から「統合失調症と躁うつ病との間で生物学的に本質的な差異が見出されるかどうか、あるとすればそれは何かを究めること」を指示され、「それがわかると、全く新しい段階に入ることになる」と励まされ、脳機能解析を用いた精神疾患の補助診断法の確立に向けた研究を進めてきたが、さらに生物学的に本質的な差異を明らかにするためのアプローチのひとつとして、東京都精神医学研究所の池田研二博士、群大第一病理の中里教授との共同で統合失調症と躁うつ病の死後脳研究に従事し、統合失調症と躁うつ病ではカルビンジン陽性とカルレチニン陽性の GABA 神経亜型の細胞構築に差異があることを明らかにできた。<sup>16</sup>

最後に、健常成人における養育環境と MRI 計測での脳形態との関連についての研究について触れると、16歳までの親からうけた養育についての自己認識と MRI での脳形態計測との解析から、親の過保護や無関心と青年の左前頭前野背外側の灰白質容積の低下とが相関するこ

とを初めて明らかにした論文を発表でき、動物実験での幼弱期ストレスの研究を臨床に結びつけることができた。<sup>17</sup> この左前頭前野背外側部は前述のとおり、うつ病になった患者ではFDG-PETでの機能低下を示す部位に一致しており、この部位の脆弱性として養育環境が影響している可能性を示唆している。

以上のように群馬大学で研究成果を挙げることができたのは一緒に研究・診療・教育に携わってきてくれた教室員、大学院生、看護チームの諸兄弟のお陰であり、ここから御礼申し上げる次第である。

また、群大医学部医学科には蓄積された「大学という知」の遺産があり、群大にくることができたことに本当に感謝している。群大には全国で唯一の行動科学研究施設が昭和30年後半から平成15年まで設置され、大学院部局化により、一般の講座と同じ大講座を形成して活動しているが、この行動研究は神経精神医学分野第二代教授の臺弘先生が発見した覚せい剤の履歴現象（後に、逆耐性現象とも行動過感受性化とも呼ばれる）により、覚せい剤依存症という精神疾患を動物モデルで研究できるようにしたことを出発点としており、これは昭和30年代からの「知の創造」ということができる。この行動研究は行動研・行動生理の平尾教授、行動分析の田所教授、神経精神医学の町山教授に引き継がれるとともに、行動を支える脳機能の解明、すなわち、脳の可塑性の研究に「知の継承」がなされ、神経生理の高木教授・小沢教授、分子病態の小宮教授、薬理の小幡教授、行動生理の城所教授によって大きく発展し、そして、21世紀の今日、脳とこころの解明研究のステージとなってきた。神経精神医学の三國、福田教授、神経薬理学の白尾教授、分子細胞生物学の石崎教授、遺伝発達行動学の柳川教授によって、精神疾患の診断バイオマーカーの開発、病態の解明と新規治療法の開発という「知の実現」に向けて進んでいる。群大における、この知の創造・継承・実現という大きな流れがあったお陰で、小生が何がしかの研究の成果を挙げることができたと感謝している次第である。

2011年度から文部科学省の「脳科学研究戦略推進プログラム」のうつ病研究拠点の一つに群馬大学が指定され、「うつ病の異種性に対応したストレス脆弱性バイオマーカーの同定と分子病態生理の解明」の課題を脳発達統御学講座が一丸となって担当し、うつ病のバイオマーカーの探索研究を実施している。小生もこの研究に引き続き参加して、バイオマーカー分子を明らかにし、新規治療法を開発したいと願っている。

最後に、医学生、大学院生、若い研究者諸氏の健やかな成長と大成を祈念している。その思いに添えて、恩師、諏訪教授のモットーであった「急がずに、休まずに」の元になっているゲーテの言葉をお送りしたい。

星空の如く、急がずに、しかし、休まずに  
人はみな 巡れ、己が責務のまわりを

追記：この総説は2012年12月の最終講義と2013年3月の教授退任祝賀会での講演の一部をまとめたものである。また、2014年4月の診療報酬改定で、NIRSは抑うつ症状の鑑別診断の補助として新規に保険収載された。先進医療の承認から5年の歳月を要したが、精神疾患の診断補助の機器として保険が適応されたことは世界で初めてのことである。

## 文 献

1. Yutaka Tsukada, Masahiko Mikuni, Hiroyuki Watabe, Shinzo Nishi, and Hidemitsu Hirai. Effect of anti-alpha-fetoprotein serum on some cultured tumor cells. *Int. J. Cancer*. 1974; 13: 187-195.
2. Yutaka Tsukada, Masahiko Mikuni and Hidemitsu Hirai. In vitro cloning of a rat ascites hepatoma cell lines AH66, with special reference to alpha-fetoprotein synthesis. *Int. J. Cancer*. 1974; 13: 196-202.
3. Masahiko Mikuni, Yoshiro Saito, Tsukasa Koyama, Makoto Daiguji, Itaru Yamashita, Kosuke Yamazaki, Miyuki Honma and Michio Ui. Circadian variations in plasma 3',5'-adenosine monophosphate and 3',5'-guanosine monophosphate of normal adults. *Life Sciences*. 1978; 22: 667-672.
4. Masahiko Mikuni, Yoshiro Saito, Tsukasa Koyama, and Itaru Yamashita. Circadian variation of cyclic AMP in the rat pineal gland. *J. Neurochemistry*. 1981; 36: 1295-1297.
5. Masahiko Mikuni and Herbert Y. Meltzer Reduction of serotonin-2 receptors in rat cerebral cortex after subchronic administration of imipramine, chlorpromazine, and the combination thereof. *Life Sciences*. 1984; 34: 87-92.
6. Terrance H. Andree, Masahiko Mikuni, Ching Y. Tong, James I. Koenig and Herbert Y. Meltzer. Differential effect of subchronic treatment with various neuroleptic agents on serotonin-2 receptors in rat cerebral cortex. *J. Neurochemistry*. 1986; 46: 191-197.
7. Mikuni M, Kagaya A, Takahashi K, Meltzer HY. Serotonin but not norepinephrine-induced calcium mobilization of platelets is enhanced in affective disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 106(3): 311-314.
8. Kuroda Y, Mikuni M, Ogawa T, Takahashi K. Effect of ACTH, adrenalectomy and the combination treatment on the density of 5-HT<sub>2</sub> receptor binding sites in neocortex of rat forebrain and 5-HT<sub>2</sub> receptor-mediated wet-dog shake behaviors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 108: 27-32.
9. Muneoka K, Mikuni M, Ogawa T, Kitera K, Kamei K,

- Takigawa M, Takahashi K. Prenatal dexamethasone exposure alters brain monoamine metabolism and adrenocortical response in rat offspring. *Am J Physiol.* 1997; 273(5 Pt 2): R1669-1675.
10. Suto T, Fukuda M, Ito M, Uehara T, Mikuni M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry.* 2004; 55: 501-11.
  11. Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y, Sato T, Uehara T, Ito M, Suto T, Mikuni M. Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage.* 2006; 29: 172-84.
  12. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, Mueckler M, Marshall H, Donis-Keller H, Crock P, Rogers D, Mikuni M, Kumashiro H, Higashi K, Sobue G, Oka Y, Permutt MA. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet.* 1998; 20: 143-148.
  13. Kawamoto T, Horikawa Y, Tanaka T, Kabe N, Takeda J, Mikuni M. Genetic variations in the WFS1 gene in Japanese with type 2 diabetes and bipolar disorder. *Mol Genet Metab.* 2004; 82: 238-245.
  14. Aihara M, Ida I, Yuuki N, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, Fukuda M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M. HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Res.* 2007; 155: 245-256.
  15. Kumano H, Ida I, Oshima A, Takahashi K, Yuuki N, Amanuma M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M. Brain metabolic changes associated with predisposition to onset of major depressive disorder and adjustment disorder in cancer patients—a preliminary PET study. *J Psychiatr Res.* 2007; 41: 591-599.
  16. Sakai T, Oshima A, Nozaki Y, Ida I, Haga C, Akiyama H, Nakazato Y, Mikuni M. Changes in density of calcium-binding-protein-immunoreactive GABAergic neurons in prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropathology.* 2008; 28: 143-150.
  17. Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M. Relationship of parental bonding styles with gray matter volume of dorsolateral prefrontal cortex in young adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010; 34: 624-631.

# Seeking Objective Diagnostic Biomarkers for Mental Disorders :

## Climbing to the Summit of a Mountain often Provides a New View towards a Continuous Series of Mountain Summits Yet to Be Attained

Masahiko Mikuni <sup>1,2</sup>

- 1 Department of Psychiatry and Neuroscience, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan
- 2 Department of Psychiatry, International University of Health and Welfare Hospital, 537-3 Iguchi-machi, Nasushiobara, Tochigi 329-2763, Japan

A central problem in clinical psychiatry is that in the absence of objective diagnostic biomarkers for mental disorders, psychiatrists depend on subjective examinations in order to properly diagnose their patients. Many researchers have studied genetics and investigated objective tools such as magnetic resonance imaging for use as diagnostic markers to aid subjective examinations. None of these findings, however, have been replicated consistently enough to merit widespread clinical use.

In this article, I would like to describe briefly the trajectory of my life's work from cancer research to biomarker research for mental disorders, seeking for developing technical innovation in the practice of medical psychiatry. It was the excellent advance in psychiatric practice that a Near Infrared Spectroscopy (NIRS) technique has been exclusively approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare as one of dozens of the Advanced Medical Technology to assist in the differential diagnoses of depressive states. However, a search for more essential biomarkers should be continued, to offer better care to people with mental-health problems. (Kitakanto Med J 2014 ; 64 : 117~124)

**Key words :** diagnostic biomarkers, technical innovation in medical psychiatry, vulnerability, epigenetics, Near Infrared Spectroscopy