

# 精神疾患克服に向けた研究推進の提言

2013年5月

日本精神神経学会

日本生物学的精神医学会

日本神経精神薬理学会

日本うつ病学会

日本統合失調症学会

# 目次

1. はじめに .....	2
2. 総論 .....	4
精神疾患研究の意義 .....	4
なぜ今、精神疾患が問題となっているのか .....	5
精神疾患研究の現状 .....	6
なぜ日本が精神疾患研究に取り組む必要があるのか .....	7
精神疾患克服へのロードマップ .....	9
3. 各論 .....	11
1. ゲノム研究 .....	11
2. 疫学研究 .....	12
3. 脳組織研究 .....	13
4. バイオマーカー研究 .....	14
5. 脳画像研究 .....	16
6. 動物モデル研究 .....	16
4. 精神疾患克服に向けた研究推進体制 .....	18
表1 精神疾患克服に向けた研究推進 .....	21
まとめ .....	22
用語集 .....	23
提言作成メンバー .....	27

## 1. はじめに

わが国は、医療法に基づく医療計画制度を有し、各都道府県が必要とする医療機能と、その機能を担う医療機関を明示し、地域の医療連携体制を構築している。従来、この医療計画の対象は4疾病（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病）であったが、2011年7月、精神疾患を加えて5疾病とすることが決定された。

医療計画に明記する疾病を決める際、①患者数が多く、かつ、死亡率が高いなど緊急性が高い、②医療機関の機能に応じた対応が必要、③特に病院と病院、病院と診療所、さらに在宅へという連携に重点を置くものといった点が考慮されている。かつて、「精神疾患は直接死に至るわけではない」とも考えられていたが、近年、精神疾患は、患者数の増大とともに、自殺や就学・就労困難など社会的な機能の低下を引き起こすなど、大きな社会的損失をもたらす重要疾患であるとの認識が高まり、医療計画の対象となった。

一方、現在の精神医療の水準は、診断・治療の両面において、当事者・家族の満足を得るものではない。例えば、治療薬に関して、治療満足度が調査されている<sup>1</sup>が、糖尿病、心筋梗塞、脳卒中、がんといった4疾病に比べて、うつ病、統合失調症、認知症といった精神疾患の治療薬の満足度は極めて低い。また、2011年に改訂された障害者基本法には、発達障害が含まれると同時に、発達障害に関して「医療の質を上げる(不必要な投薬を避け、適切な支援を提供する)体制の確立・整備が求められる」と記されている。この文言は、発達障害に関する診断が不十分で、その結果として適切な支援が得られていない現状を反映したものに他ならない。

精神医療が、当事者・家族のニーズに応えることが出来ていないという現状を踏まえ、例えば、2012年8月に改訂された自殺総合対策大綱には、自殺者の多くが精神疾患に罹患している点に加えて、精神疾患の病態解明及び診断・治療技術の開発が、自殺の実態を明らかにして対策を立てる上で必要であることが記載された。

精神疾患は、脳という極めて複雑で人において高度に進化を遂げた臓器に生じる疾患である。したがって、例えば精神症状を再現するモデル動物の作成や人の脳の状態を非侵襲的に検討することには、これまで困難さを伴い、その結果、精神疾患の病態解明は難度が高いが故に、先延ばしにされて来た。しかし、近年の脳科学とゲノム科学、情報科学などの進歩により、精神疾患の病態解明の機運は高まっている。

また、2012年に脳科学に関連する19の学会（精神医学関連諸学会を含む）が集まり脳科学関連学会連合<sup>2</sup>を結成した。その中で、今後の脳科学研究の方向性について議論し、「こころの健康社会を創る多次元プロジェクト」を日本学術会議大型研究計画マスタープランの策定に向けた課題として提案した。このプロジェクトは、精神・神経疾患の病態解明か

---

<sup>1</sup>医薬産業政策研究所 政策研ニュース No38, 滝沢 治, 岩倉恵美子.P36-39, 2013.

<http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-38.pdf>

<sup>2</sup> <http://www.brainscience-union.jp>

ら精神・神経疾患の早期診断と予防、および革新的な治療法の開発に繋がる課題である。

以上の状況を受け、精神医学関連諸学会は、当事者・家族のニーズに適う臨床的成果に繋げる研究の必要性と、このプロジェクトの中での精神医学研究の具体的方策を概説することを企図し、本提言をまとめた。

## 2. 総論

### 精神疾患研究の意義

2009年に発表されたWHOの統計により、日本における疾病による社会負担の大きさの指標であるDALY (disability adjusted life years) が報告された。その結果、精神神経疾患が、がんを抜いてトップであることが判明した。

精神疾患のうち、うつ病などの気分障害は、95万人が現在治療を受けており<sup>3</sup>、実数はその数倍と推定され、成人における休職の主な要因となっているため、その社会経済的負担は大きく、うつ病による経済損失は毎年2兆7千億円と推計されている<sup>4</sup>。感染症のように起炎菌が確認できればそれに応じた治療法がある疾患とは異なり、うつ病の場合、抗うつ薬選択の予測は不可能で、効果発現に数週間以上を要し、数種類を使っても効果が不十分な場合もあるため、長期の休職を余儀なくされる。更に、休職、復職の客観的な基準が存在しないため、産業精神保健の現場では大変な混乱が生じている。また、毎年3万人前後の自殺者の半数以上は気分障害によると考えられる。また、うつ病に罹患するとがんや心筋梗塞、脳卒中による死亡率が高まり、糖尿病、心筋梗塞や脳卒中にかかりやすくなるなど、身体的健康にも大きな影響を与える。

若くして発症し、慢性に社会機能が低下する統合失調症は、一般人口の約1%が罹患し、治療効果の得られない症例も多く、就労も困難で、今も17万人の患者が入院している。

自閉症は、近年診断数が増加しており、対人関係の問題などから、社会に適応できず、就労に困難をきたす場合が多いが、有効な介入法は確立してしない。認知症は、患者数305万人におよび、介護コストは年間6兆9千億円と言われ、人口の高齢化に伴って更に大きな問題となることが予想されている。

また、近年、我が国の若い女性はBMIが年々低下しているが、自分をやせていると考えていない<sup>5</sup>。一般女性が持つ「過剰なやせ願望」傾向と深く関わる摂食障害、特に神経性無食欲症は、体重が著しく減少しているにもかかわらず自らのやせを認めず、拒食を続けることにより、生命をも脅かす重篤な疾患であるが、現状では、その治療は対症療法にとどまっている。

不安障害には、パニック障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害などが含まれる。パニック障害は、理由なく突然に起きる不安・恐怖を伴う発作を繰り返し、重症の場合には外出もできなくなる疾患であり、薬物療法の有効性が高いとはいえ、長期の薬物療法が必要となる場合も少なくない。強迫性障害は、長期に社会生活が障害される重篤な不安障害で

---

<sup>3</sup> 2011年厚生労働省患者調査

(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/index.html>)

<sup>4</sup> 自殺・うつ、経済損失2.7兆円 対策会議で厚労相発表 日本経済新聞 2010年9月7日

<sup>5</sup> 厚生労働省平成16年国民健康・栄養調査 (<http://www2.ttcn.ne.jp/honkawa/2203.html>)

あり、以前は心理的機制による疾患と考えられたが、脳の疾患であることが明らかになりつつある。外傷後ストレス障害（PTSD）は、犯罪被害、災害等による、深刻な心的外傷の後に、フラッシュバック、不眠などが生じ、社会生活ができなくなる疾患であり、最近では震災による PTSD の発生が懸念されている。

依存症は、アルコール、あるいは覚せい剤等の違法な薬物などにより、深刻な社会生活の障害を引き起こすが、現状では治療は困難を極める。更に最近では、行動嗜癖と呼ばれる、ギャンブル、ゲームなどへの依存も問題となりつつあるが、その実態解明と対策は遅れている。

こうしたことから、ヨーロッパでは、脳（精神・神経）疾患による社会の負担は、約 80 兆円にものぼると試算され、大きな衝撃を与えた<sup>6</sup>。

また、精神疾患発症の環境要因の一つとして、虐待などの養育体験が挙げられるが、虐待する脳についての研究推進は、虐待などの社会問題の解決や養育の向上にもつながる。

精神疾患の原因を解明し、根本的治療法、予防法を開発することにより、こうした多大な社会的コストを削減し、我が国の経済活性化をもたらすことができる。更に、精神疾患の画期的新薬を生み出すことができれば、世界に通用する知的財産権を確保できることはもちろん、我が国の基幹産業である創薬業が世界に大きく羽ばたくことができ、税収増にもつながる。こうした経済効果だけでも、年間 100 億円程度の研究費を投入することは、十分な意義を有する。また、精神疾患の客観的な評価法が開発されることにより、企業における産業精神保健管理も円滑に行えるようになり、企業活動の影響（事故等）によって精神的被害を受けられた方々に対して客観的評価に基づいた対応も可能となる。

更に、精神疾患の克服は、1972 年にブータン国王が提唱した、国民総幸福量（Gross National Happiness）<sup>7</sup>の向上にもつながる。

## なぜ今、精神疾患が問題となっているのか

医療が発達した現代において、社会に大きな影響を与えている疾患として精神疾患が問題になっているのは、必然である。人類は、これまでもさまざまな病気に悩まされてきたが、研究を重ね、診断法、治療法を開発することによって、病気を一つ一つ克服してきた。天然痘、脚気など、以前人類にとって脅威であった疾患の原因を解明し、克服する中で、最後に残った精神疾患が、今、最も我々を苦しめているのである。

これほどまでに精神疾患の原因解明が遅れてしまった理由は多数あるが、脳という複雑な臓器の解明が遅れていたことが一つの要因である。正常なところの神経メカニズムが不明であれば、精神疾患の原因を脳のレベルで理解することが困難であったのも、当然であった。しかし、過去 15 年で脳の解明は大きく進展し、いよいよ精神疾患の解明に必要な条

---

<sup>6</sup> Trillion-dollar brain drain Nature 478, 15 (2011)

<sup>7</sup> <http://www.grossnationalhappiness.com/>

件が整った。

精神疾患研究には倫理的な困難も伴う。精神疾患は、患者の現実検討力を失わせる場合もあるため、同意能力に影響しうる。精神疾患は心や社会の問題だという先入観や心身二元論の存在によって、歴史の中では、精神疾患の原因を極端に社会環境に求め、「精神疾患は社会のスケープゴートであり疾患とはみなし得ない」とする反精神医学的な動きにより、精神医学研究は四半世紀にわたり大きく停滞した。現在は、研究倫理が確立し、インフォームドコンセント、倫理委員会での承認といった、生命倫理の原則は十分に確立し、倫理的に妥当な研究を行える環境が整い、精神医学研究を推進する環境は整っている。

また、精神疾患は、言語によるコミュニケーションにより、内的体験を聴取することが診断の大きな決め手となっているため、動物では精神疾患の有無を評価することが困難である点も、精神疾患研究の障壁となってきた。そもそも、幻聴のような症状は、言語を持たない動物には存在しないと考えられ、動物実験のみの研究だけでは、真実に迫れないという問題があった。しかし、言語に頼った精神症状の評価でなく、精神疾患患者に見られる生理学的所見を評価に用いる「中間表現型」という考え方が浸透し、それらの相同性も評価することによって精神疾患の動物モデル研究を行う素地が整った。

精神疾患が複雑な疾患だからといって、研究しても原因が解明できないという訳ではない。一例を挙げれば、100年前、統合失調症と並ぶ主要な精神疾患は、進行麻痺であったが、野口英世博士が進行麻痺患者脳内に梅毒スピロヘータを見だし、抗生物質により原因療法が可能となった。このように、歴史の中では、精神疾患は次々と解明されてきたのである。今残されている精神疾患も、研究を進めることによって、克服できるはずである。

## 精神疾患研究の現状

精神医学のうち、生物学的な原因を解明する研究領域、すなわち生物学的精神医学で、現在最も盛んに行われている研究は、ゲノム研究と脳画像研究であり、両者を組み合わせて解析する、「Imaging Genetics」と呼ばれる研究も盛んとなっている。

ゲノム研究では、数千人から1万人以上の患者を対象とし、50万から100万個の遺伝子多型を一網打尽に調べる、大規模ゲノムワイド関連研究が行われるようになってきている。日本では、倫理的問題への懸念などから、バイオバンクプロジェクトの対象である47疾患に精神疾患が一つも含まれず、精神疾患のゲノム研究に対する大規模な投資が行われなかったため、大規模なサンプル収集が遅れていた。しかし、2011年にスタートした脳科学研究戦略推進プログラム課題Fを呼び水として、大規模ゲノム研究の機運が日本でも高まりつつある。

脳画像研究では、MRIを用いた脳形態学的研究、fMRI（ファンクショナルMRI）を用いた脳の局在機能研究、PETを用いた脳の機能分子のイメージング研究が盛んに行われ、我が国からも世界的な業績が次々と報告されている。

一方、神経科学の基礎研究領域においても、精神疾患への関心は高まっている。以前は、未知の分子への関心からスタートした基礎研究が中心であったが、精神疾患のゲノム研究で得られた遺伝子の改変動物など、臨床で得られた所見を解析していく研究の流れも始まっており、アルツハイマー病における変異 APP（アミロイド前駆蛋白）モデルマウス、自閉症における 15 番染色体(15q11-13)重複モデルマウス、統合失調症と気分障害を有する家系より同定された遺伝子 DISC1 の遺伝子改変マウスなど、構成的妥当性を満たす（患者と同じ原因を持つ）モデル動物の研究も盛んになりつつあり、これらの研究において、日本人研究者は大きな役割を果たしてきた。

一方、1950 年代に発見された向精神薬(抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬)については、その作用機序に基づいて、強制水泳試験などのスクリーニング法を用いて、同じ薬理作用を持つ新規薬剤が多数開発され、副作用の軽減に貢献してきた。

しかしながら、特に米国では、プラセボ反応率の上昇による臨床試験の失敗率が高まったことも相まって、世界の巨大製薬企業は次々と新規向精神薬の開発から撤退している。そんな中でも、日本の製薬企業は、向精神薬の創薬開発を継続している。

プラセボ反応の増加は、結局のところ、診断検査法がないために、臨床試験の対象を客観的に定義することが困難であることに由来しており、診断および治療反応性を客観的に捉えるバイオマーカーの開発により、臨床試験がより有効に行えるようになると期待される。

## なぜ日本が精神疾患研究に取り組む必要があるのか

特に我が国が精神疾患研究に取り組むべき理由がある。

### 1) 医科学先進国である

基礎医学に関するインパクトの高い論文は、我が国は米、英、独についで 4 位<sup>8</sup>であり、医科学大国である。

### 2) 特に脳科学の研究が進んでいる

脳科学に関する論文数でも、我が国は米、英についで 3 位であり、脳科学大国である。

### 3) 医療水準が高い

発展途上国においては、精神疾患解明よりも先に、感染症の克服、栄養状態の改善等、多くの課題が残っているが、我が国は世界的にも医療水準が高く、精神疾患は、残された大きな問題の一つである。また、我が国は、MRI の設置台数が世界一であり<sup>9</sup>、PET の設置台数も多く、医学研究を行うための資源においても世界トップ水準である。

### 4) 国民の教育水準が高い

<sup>8</sup> [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tits/14/11/14\\_11\\_11\\_30/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tits/14/11/14_11_11_30/_pdf)

<sup>9</sup> <http://www.geocities.jp/yamamrhr/ProIKE0911-78.html>

途上国の一部では、研究倫理の面で懸念のある国もあるが、我が国は世界に誇る識字率を初めとして、教育水準が高く、医学教育のために献体を行う白菊会の会員が 20 万人いるなど、医学教育・研究への理解がある。

5) 製薬業のポテンシャルが高い

我が国では、製薬会社（製薬協 55 社）の納める税収は製造業の 10.6%を占め、自動車業界(6.5%)を超えている<sup>10</sup>。すなわち、製薬業こそが、我が国の主要基幹産業である。

6) 臨床試験の水準が高い

我が国では 6 年程前まで、プラセボを対照とした試験を行うことが難しく、海外で利用可能な薬が使えるまでに長い年月を要するという「ドラッグラグ」問題があった。しかし、過去 5 年間の国の施策により、臨床試験が推進され、ドラッグラグは完全に解消した。現在では、むしろ世界的にも日本の臨床試験の水準は高いとの定評が確立しつつある。

7) 霊長類研究におけるアドバンテージがある

我が国は、先進国としては珍しく、野生の非ヒト霊長類が多く生息することもあって、霊長類研究では世界をリードしてきた。最近では世界で初めて遺伝子改変霊長類を報告した。海外では、動物愛護団体による強固な反対運動も起きているが、我が国ではこうした問題を冷静に議論する土壌がある。

8) 人種が均一であり、ゲノムレベルでの遺伝的均質性が高い

欧米のゲノム研究では、さまざまな欧系人種を合わせた解析がなされているが、実際には遺伝的には多様性が大きく、そのためにはっきりした結果がでにくい可能性がある。ゲノムワイド関連解析の結果から、日本人は遺伝的な均一性が高いことが立証されており、欧米人よりも少ない人数によるゲノム研究で、より確実な所見を得ることが期待できる。

9) 科学技術全般の技術が高い

原因説明が進んでいない精神疾患においては、網羅的解析（オミックス解析）の必要性が高く、そのためには、高い技術水準を必要とする。我が国では、ノーベル化学賞、物理学賞の受賞者を各々 7 人輩出していることに示されている通り、理化学全般の水準が高く、世界トップ水準の科学技術水準を持つ。現在、ゲノム研究で世界を席卷している「ゲノムワイド関連研究」も、日本の理化学研究所が世界で初めて報告したものであり、我が国ではこうしたオミックス解析技術の基盤が整っている。

10) iPS 細胞技術を生み出した

言うまでもなく、2012 年にノーベル医学・生理学賞を受容した山中伸弥教授が開発した iPS 細胞は、我が国発の、疾患研究の強力なツールである。

11) 臨床医が基礎研究に携わっている

欧米と異なり、臨床医が基礎研究にも携わっており、研究者が臨床の現場を熟知して

---

<sup>10</sup> <http://www.jpma.or.jp/opir/research/paper-52.pdf>

いるという条件がある。そのため、研究の方向性を検討する際に患者ニーズを汲みあげるうえでも、研究成果を実用化する際に臨床応用 **translational research** を進めるうえでも、欧米よりも格段に有利な状況がある。

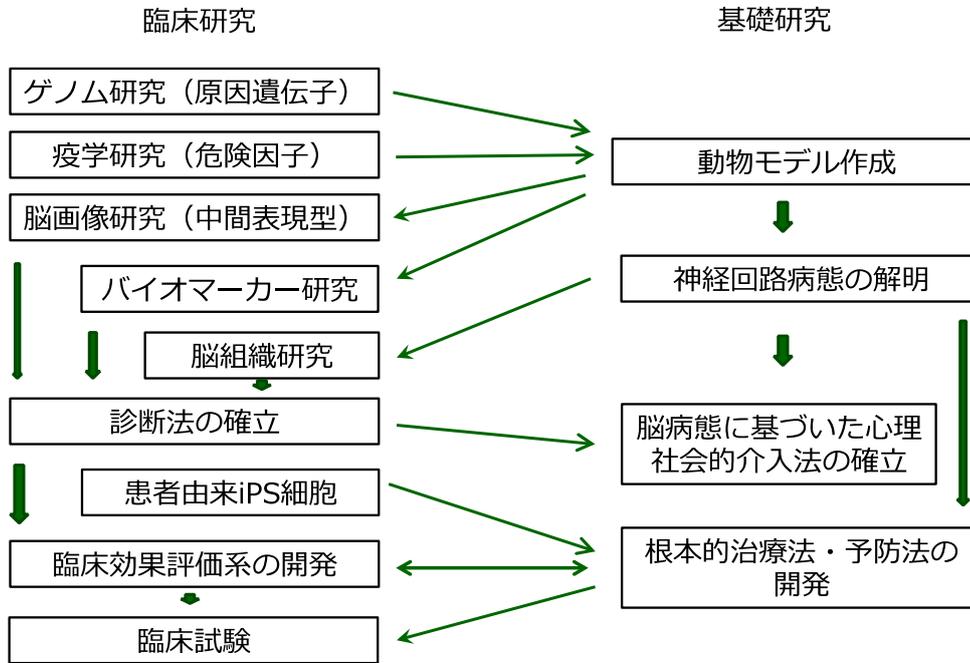
このように、我が国には、精神疾患解明の研究を進める能力も動機もある。WHO は、2030 年には世界で最も社会負担の大きな疾患がうつ病になると推定しており、その時までには精神疾患の克服に向けた対応を進めておかないと、世界は大変な困難に直面することになる。従って、我が国は、精神疾患解明を進める責務を負っていると言っても過言ではない。

### 精神疾患克服へのロードマップ

精神疾患克服へのロードマップを図に示す。

- 1) 大規模ゲノム研究により、精神疾患を起こすゲノム要因を同定する。
- 2) 大規模疫学研究により、危険因子を同定する。
- 3) これらを組み合わせ、精神疾患を起こすゲノム要因を持つ遺伝子改変動物を作成し、精神疾患の危険因子を付加することにより、モデル動物を作成する。
- 4) 臨床研究で、PET,MRI を用いた脳画像や脳波等の非侵襲的脳測定法を用いた中間表現型（精神疾患の病態を反映し、動物でも測定可能な客観的指標）を同定し、これを動物モデルで確認する。
- 5) 臨床試料を用いて、網羅的解析（オミックス解析）によりバイオマーカー(血液などの体液を用いた検査法)を探索する。臨床では、服薬等の影響を除外しにくいため、モデル動物で所見を確認する。
- 6) モデル動物で、神経回路病態を明らかにする。
- 7) 同じ脳の病態が患者脳組織でも見られるかどうかを調べる。
- 8) 特定の脳病態およびバイオマーカー所見を持つ患者の症状や経過を詳しく調べ、精神疾患を生物学的に再定義する。
- 9) 再定義された精神疾患を生物学的に診断できる方法を開発し、臨床検査として用いることができるようにする。
- 10) ゲノム要因を同定した患者末梢細胞から iPS 細胞を樹立し、神経細胞やグリア細胞へ誘導し、疾患モデル細胞として病態の検討ならびに創薬スクリーニングに用いる。
- 11) 脳病態を直接是正する治療法を、モデル動物を用いて開発する。
- 12) 再定義された精神疾患を対象とし、開発した検査法により診断を行った上で、この新規治療法について、臨床試験を行う。
- 13) 脳病態理解に基づいた精神疾患への予防的介入法、産業精神保健対策などを検討し、推進する。

# 精神疾患克服へのロードマップ



### 3. 各論

#### 1. ゲノム研究

遺伝疫学的研究から、精神疾患の発症に遺伝要因が強く関係することは確実である。しかし、薬理的知見等に基づく候補遺伝子を対象として関連を検証する方法は、十分な成果を挙げるに至らなかった。一方、過去 5 年、ゲノムワイド関連研究 (Genome-Wide Association Study: GWAS) は、精神疾患発症に関わるリスク遺伝子の同定に成功したが、身体疾患のそれに比べ十分とは言えない。一般に、現在 GWAS で同定されたリスク SNP は、発症への効果サイズが 1.2 以下と非常に小さいため、頻度の高いリスク因子のほとんどはサンプル数が十分でないために、同定に至っていないと想定される。

他方、頻度の高い遺伝子の個人差のみでは、遺伝的リスクの多くが説明できないことから、まれな変異や DNA の修飾状態の変化 (エピジェネティクス) などの検討など、さまざまな方向での研究が行われている。

最近、コピー数変異と呼ばれる、染色体上の幅広い領域にわたって、ゲノムが失われている (あるいは重複している) という現象も見いだされ、精神疾患との関連が見いだされて、注目を浴びている。精神疾患と関連するコピー数変異は、デノボ変異と呼ばれる、両親が有していない変異である場合も少なくない。さらに、最近利用可能となってきた次世代シーケンサーを用いた全ゲノムリシーケンスや、エクソーム解析 (蛋白質の配列に関する部分を全て解析する方法) (合わせてパーソナルゲノム解析と称する) によって同定される頻度の低い変異に焦点が当てられ、その結果が報告されつつある。

例えば、父親の年齢が高くなるなどの要因によって、デノボ変異と呼ばれる、両親が有していない点変異が生じ、これが精神疾患を引き起こしていることが判明するなど、精神疾患のゲノム研究は新しい段階に達している。

パーソナルゲノム解析により、頻度は低い効果サイズの大きい変異を同定することが可能で、頻度は高い効果サイズの小さい変異に比し、疾患に関与することを生物学的に証明することが容易と考えられる。しかし、頻度が低いからこそ、莫大なサンプル数が必要である一方、コストの関係から数千規模を対象とした結果は皆無なのが現状である。

精神疾患は頻度が高く、効果サイズが小さい変異と、頻度が低く効果サイズの大きい変異の双方が発症に関与すると想定される。したがって、精神疾患発症の遺伝的要因を解明するためには、2 本立ての戦略が必要である。

- 1) リスクとなりうる頻度の高い個人差を GWAS により十分に探索する。
- 2) 精神疾患を対象としたパーソナルゲノム解析を開始し、同定したまれな変異を焦点として、大規模サンプルを用いて疾患との関連を確認するという二つの方策が重要である。

1) の場合は、効果サイズが小さいため、2) の場合は、頻度が低いいため、いずれにせよ、数

万人単位のサンプルが必要となる。

精神疾患のゲノム研究では、単に DNA サンプルを収集するだけではほとんど意味がなく、1 時間以上に及ぶ面接により得られる、研究グレードでの精神医学的診断を伴って初めて意味をなす。従って、サンプル収集には、人手がかかる点に留意が必要となる。

## 2. 疫学研究

精神疾患は、一般人口中の有病率が極めて高く、50 パーセントイルが 14 歳まで、75 パーセントイルが 24 歳までに発症するとともに、遺伝的素因に加えて、環境因子が相互作用することによって発症することが明らかとなっている。したがって、胎生期～思春期までの広義の発達期における精神機能の発達に関して、遺伝・環境相互作用を検討することで、多くの精神疾患の発症に繋がるパスウェイを解明し、その結果、予防戦略の立案につながり、社会的インパクトは極めて高い。

患者群と健常者群を比較する横断的な研究では、遺伝子環境相互作用を明らかにすることは困難であり、縦断的な発生、発達という軸で追跡することは精神疾患の研究には欠かすことの出来ないアプローチである。

精神疾患の発症に特定の遺伝子が関与していることはほぼ間違いないと思われている。その遺伝子と相互作用して、発症に至らしめる環境因が明らかにできるならば、再発の予防・持続の制御、ひいては発症の予防が可能となる。

もっとも基本となるのは、特定の地域において、ある時期に出生した者全員を長期的に観察していく、出生コホート研究である。

より短期的なコホート研究としては、妊産婦のうつ病は、母の QOL 低下、自殺リスク上昇に加え、児の養育環境に悪影響を与え、時に児童虐待に発展する可能性もある。妊産婦のうつ病発症には、妊産婦の心理社会的環境と同時に、遺伝因子ならびに内分泌学的な変化など生物学的要素が関与することが想定されるが、発症に寄与する因子は明確化されていない。さらに、妊産婦のうつ病が、児の発達に如何なる影響を与えるかも不明である。その結果、妊産婦のうつ病に対しどのような治療的介入を行うべきかの指針が立案されていないのが現状である。

コホート研究では、以下のような項目を観察し、発症者と非発症者の違いを検討する。

- ・精神障害の同定（国際診断分類と操作的診断）
- ・観察対象者の遺伝子、脳画像（MRI による形態および局在機能および繊維連絡、PET による機能分子の経時的変化）、脳生理学的指標(MEG, multichannel EEG, NIRS)
- ・観察対象者の成長記録（知的・精神的）、家庭環境の評価、学校環境の評価、発症の状況因などの解析など、心理社会的な評価を詳細に行う必要がある。

ここに提案する精神疾患コホート研究は、世界各地で行われているが、日本では集約した形では行われていない。たとえば、ニュージーランドの The Dunedin Multidisciplinary

Health and Development Study (Dunedin Longitudinal Study; DLS)では、1972年に研究が開始され、1000名の住民を対象として、今日も研究が続いている。観察対象群は、3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 21, 26, 32歳時に調査され、最近では、38歳時に検診を受けている。計画ではさらに44歳時、50歳時に調査を行うとある。

DLSでは、遺伝子の検査と心理社会的環境因子が調査されている。

我が国の場合は、さらに脳画像検査、神経生理学的検査、次世代シーケンサーによる遺伝子解析を加えるため、コホートフィールドに、データセンターが設置されていること、MRI装置（移動式も可）、脳波計が調達できること、またMEGへアクセスできること、遺伝子サンプルは集約して解析できるセンターと連携が出来ることが必要である。

このような10年、20年と続くコホート研究は、欧米諸国では、必須な研究として位置づけられ、長期に亘る研究費の支援が行われている。世界に誇れる「精神疾患」のコホート研究を行うためには、宇宙開発同様、数十年のスパンで計画する必要がある。

地域住民にコホート研究に参加してもらうためには、コンセンサスを形成する必要がある。これは、すでに生活習慣病や認知症のフィールドとなっている地域であれば、承諾を得やすい。ゲノム研究、生命倫理の専門家の参画が必要である。精神疾患を研究対象とすることには、地域住民の抵抗が予想されるが、近年の「自殺対策」「うつ病対策」に見るように、社会のスティグマは以前と比較にならないほど少なくなっており、協力を得ることは十分可能である。地域の行政や首長、住民の理解を得るために、説明会を定期的・頻回に行う必要がある。また、結果を社会へ還元することも大切で、直接得られる結果だけではなく、関連する医学情報の提供を常に心がけるべきである。また、個人情報の管理は、そのデータ管理棟へ出入りできる者を限定する、データへのアクセスを限定するなど、相応に厳密な管理が必要である。

また、疫学的脳病理研究も重要である。我が国における疫学的脳病理研究としては、村山らによる高齢者ブレインバンクがある。これは、ある病院で死亡した者のほぼ全員を目指して、一定の手順で神経病理学的検討を行うものであり、世界的に高く評価されている。

うつ病を初めとする、異種性の高い精神疾患においては、アルツハイマー病の前駆状態、脳血管性障害、レビー小体型認知症の前駆状態等、さまざまな脳病態を持つ者が含まれるが、精神疾患患者におけるこうした疫学的脳病理による検討はほとんど行われていない。特定の精神科病院において死亡した患者の全数調査、監察医務機関における調査といった方法により、既知の神経病理学的基盤を持つ精神疾患患者の実態が明らかになると同時に、さらなる研究用のブレインリソースを集積することができる。

### 3. 脳組織研究

日本では、精神疾患患者の脳組織を用いた病理学的研究は少ない。

海外では、米国では 100 以上のブレインバンクが活動しており、欧州やオーストラリアにも、大規模なブレインバンクがある。中でも、米国のスタンレーブレインバンクは、脳サンプルを多く集め、世界の研究者に配付する事業を行い、こうした活動により、脳組織研究が増加した。しかし、多くの研究者に配付できるサンプルは、前頭葉などの大きな部位に限られているため、研究内容には制約もある。

日本では、精神疾患患者の脳を集めている施設は少ないが、精神疾患のブレインバンクとしては、福島医科大学の精神疾患ブレインバンクがある。生前登録制を基本とし、当事者、家族とともに運営する開かれたブレインバンクを目指しており、既に 80 名以上が登録し、30 名以上の脳が保存されており、既に他の研究者にもサンプルが提供されている。日本でブレインバンクとして機能し、最も多くのサンプルを広く供与している施設としては、認知症患者を含む高齢者の脳を集積している、東京都高齢者ブレインバンクがある。このバンクは、認知症や加齢の研究のため、多くの施設にサンプルを供与している。

統合失調症では、画像研究によって、発症前から海馬や側頭葉の体積が小さく、発症前後に前頭葉、帯状回などの体積が減少していくことが判明しつつある。しかし、なぜ、発症前後に脳体積が減少するのか、それが解明されていない。こうした分子、細胞レベルの脳病態となると、MRI だけでは解明できない。もし、脳組織研究により、こうしたメカニズムが解明されれば、病気の進展の予防、さらには発症の予防も可能になると期待される。

うつ病では、抗うつ薬の研究と動物実験から、ストレスで神経細胞が萎縮し、抗うつ薬がこれを回復させる、といううつ病の神経可塑性仮説が提案されている。しかしながら、うつ病患者で神経細胞が萎縮しているかどうかは、ほとんど調べられていない。

うつ病と言ってもさまざまな亜型があり、実際に神経細胞が萎縮するような病変を伴う患者から、むしろ心の悩みに近い患者まで、さまざまなケースが、現在の診断基準では「大うつ病性障害」と診断されていると考えられる。実際にはどのような脳病態なのかを診断し、非侵襲的にこうした脳の異常を診断し、その病変を直接治療する方法を開発することが、現状では手探りと言わざるを得ないうつ病診療を、より科学的で客観的なものへと進化させる唯一の方法である。

#### 4. バイオマーカー研究

精神疾患の診断は、患者の主観の把握と医師の観察を基にした精神症候学によって行われており、生理・生化学的な検査による診断法は確立していない。その結果、診断や適切な治療の開始が遅れ、自殺、長期休務、あるいは難治化に至る症例が少なくない。加えて、診断や評価の客観性（信頼性・再現性）に乏しく、妥当性（特定の病態群の抽出）が十分でないため、臨床試験における対象選択や症状評価に困難を来とし、本来臨床試験の対象ではない患者の混入、不正確な効果判定などによって、臨床試験が失敗する原因となってきた。また、動物実験と臨床試験で共通の効果判定を行うことができないことが、新規治

療法開発を困難にしてきた。そのため、気分障害、発達障害、統合失調症に代表される精神疾患の診断・評価に有用な指標の開発が待望されている。

これらの背景を鑑み、新規治療法開発の実現化、および予防医療〔先制医療（早期医療介入）〕による罹患率低下を目指した取組みのためには、患者試料を基にしたゲノム、タンパク質などから得られる生体情報を数値化し、動物モデルにおける創薬研究から臨床研究に至るまで、共通に用いることができるバイオマーカー、および脳画像法を用いた、客観的かつ妥当性の高い診断・評価法など、動物モデルとヒトにおいて共通に利用できる生物学的指標（トランスレータブル指標）の開発が必要である。こうしたトランスレータブル指標の開発により、動物モデル研究の進展を促進し、動物モデル研究とヒト臨床研究を融合させることができる。

バイオマーカーの条件としては、①健常時の生物学的プロセス、②疾患の発症プロセス、③発症後の病態プロセス、④治療的介入に対する応答を、客観的に測定・評価するための指標となることが挙げられる。一方、臨床上簡便に取得可能であり、経時的・段階的な評価を可能にする組織を検体として実用化することが重要である。これらの点を踏まえ、既存の病態仮説に依拠しない網羅的解析法〔オミックス解析（ゲノミックス、エピゲノミックス、トランスクリプトミックス、プロテオミックス、メタボロミックスなど）〕により、末梢組織から採取した試料から得られる生体情報を精査し、精神疾患の病因・病態に関与する新規候補遺伝子・分子を補足することが有用であろう。

上述の結果より得られる多大なゲノム・タンパク質発現プロファイルについて、統計学的・生物情報学的視点から各精神疾患に特異的または共通のバイオマーカー候補を選定することが必要である。また、見出されたバイオマーカーは、動物モデルでの検討を行い、ヒトと動物モデルの両方で測定可能で、共通に変化する指標を探索する。バイオマーカーの病態における意義を神経細胞において解明するため、精神疾患患者由来 iPS 細胞を作成し、iPS 細胞より分化させた神経細胞及びグリア細胞を用いて、その意義を検証する。また、この iPS 細胞由来疾患モデル細胞は、創薬スクリーニングにも用いることができる。

上記の方法により同定した複数のトランスレータブル指標を用い、従来の臨床診断・評価に取って代わる信頼性・妥当性が担保された診断キットを開発し、臨床表現型・中間表現型などの情報を統合することにより以下を実現する。すなわち、1)精神疾患の発症に寄与する因子を同定し、発症予防（一次予防）と早期診断・治療（二次予防）の実現、2)発症後の病態に関与する因子を確認して、治療の最終帰結を予測する因子（サロゲートエンドポイント）を確定して治療法開発や再発予防（三次予防）への応用を提唱する。

本提案により、1)早期診断・治療・予防による発症、病勢進行および難治化の阻止、2)治療選択の適正化による治療効果の獲得およびその評価、3)分子病態の解明や新規治療標的の創出を実現化、即ち真の個別化医療である‘precision medicine’（分子レベルの診断基準に基づき、厳密に定義された患者群に効果を有する分子標的治療）開発に繋げる途を開く。その結果、社会的に重要な精神疾患の罹患率低下、国民医療費の低減および精神疾患

の創薬研究に新たなシーズを生み出し、社会に大きく貢献すると期待される。

## 5. 脳画像研究

1900年頃の脳組織研究のみでは困難を極めた精神疾患の原因解明が可能になったのは、CT、MRIなどの脳の形態画像解析により、精神疾患患者では脳室拡大、大脳皮質の萎縮等の種々の形態学的変化が見られることが見いだされたことによる。

近年では、MRI画像を用い、標準脳の形態へと変換し、統計学的解析を行う方法（voxel based morphometry）の応用により、各疾患に特徴的な脳形態学的変化を同定すると共に、統計学的な処理を行うことにより、各疾患の診断が行える可能性についても、検討が始まっている。また、神経細胞の線維が走行している白質を調べる diffusion weighted MRI による形態学的検討や、resting state functional connectivity MRI による、脳内各部位間の機能的結合など、脳全体の機能的・解剖学的線維連絡についても非侵襲的に調べることができるようになり、疾患毎に特徴的な所見が報告されている。

一方の過去には神経心理学的な検査によって測定されてきた精神疾患の認知心理学的な異常が、脳のどこの領域の機能の変化であるかということが、脳の局在機能を局所脳血流の変化で捉える機能画像研究によって明らかになってきた。

更に、向精神薬の作用点となるトランスポーターや受容体といった脳内の機能分子を画像化する分子イメージングの技術を用いることにより、向精神薬が実際に脳内の機能分子にどの程度結合しているかといった情報を実際の患者から得ることができるようになってきている。このことは新薬の開発段階で、新薬の脳内標的分子への結合や新薬の脳内動態のPETによる測定という形で臨床的な応用が行われている。また精神疾患におけるこれら気の分子の異常も多く報告されている。

これらの脳画像法を駆使して、仮説検証型の研究を行うと共に、データを蓄積してデータベース化し、精神疾患を機械学習によって分類するなどして、臨床診断のみでは見えてこなかった新たな精神疾患の分類に至る可能性も検討されている。

こうして得られた精神疾患特異的な脳画像所見は、トランスレータブル指標として、創薬研究や臨床試験にも応用可能となる。

更に、こうした精神疾患に特徴的な脳機能画像所見や脳内各部位間の機能的結合の変化など指標とし、リアルタイムでそのデータをフィードバックし、場合によっては認知行動療法や認知リハビリテーション等の心理・社会的治療法と組み合わせながら、これを患者自らが改善させるというニューロフィードバック療法の可能性も検討が進められている。

## 6. 動物モデル研究

精神疾患は、ゲノムと環境因の相互作用により発症する。近年の研究により、精神疾患

に関連した頻度の高い多型、あるいはまれなコピー数変異などのゲノム要因が次々と明らかにされ、げっ歯類や霊長類を用いたモデル動物の作製が可能になりつつある。またそれらモデル動物において脳内機能分子がどうなっているかといった情報は、小動物を対象とした PET および MRI などによってヒトとの直接的な比較も可能である。

同定されている精神疾患のゲノム要因を持つモデル動物を通常のノックアウト（マウス、ラット）、トランスジェニック（これらの齧歯類またはマーモセット）、ウイルスベクター（マカクザルを含むあらゆる動物）を用いて作成し、神経回路病態の解析を行う。

一方、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、線虫などにおいては、情動行動、生理学的反応、長期行動リズム、薬物反応性などの精神疾患関連行動学的表現型を指標として、スクリーニングを行い、行動変化を引き起こす遺伝子を同定すると共に、これらの動物を用いて詳細な神経回路病態を解析する。こうした研究により判明した脳病態をヒト脳組織で確認すると共に、精神疾患におけるエクソーム解析あるいは GWAS（ゲノムワイド関連研究）、MRI の GWAS、の結果などと照合することにより、この遺伝子が精神疾患に関与しているかどうかについての検討を進める。

### 3. 精神疾患克服に向けた研究推進体制

精神医学研究を推進するには、何よりも人材育成が必要である。そのためには、精神医学研究を推進すると共に、研究者を育成する研究教育拠点を作る必要がある。

各拠点では、そのミッションに特化した高水準の研究を進める。そのため、研究専任のPI（教授等の主任研究者）を筆頭に、10名程度の研究員、および10名程度の心理職、技術職、更に膨大なデータの解析を意味づける上で重要な役割を果たすバイオインフォーマティクスなど、多様なスタッフが必要である。各拠点は、大学院生を近隣の大学から受け入れ、教育を行う。さらに、拠点間でもネットワークを形成し、有機的な研究を展開する。

また、全ての拠点は、基礎研究から臨床研究まで、トランスレーショナルな視点を持ち、基礎・臨床を統合させた研究を展開する。

こうした拠点の活動、特にコホート研究や人材育成は、通常の研究費のような、5年間という短い期間ですぐに成果がでる性質のものではないことから、長期的な予算的措置が必要となり、中間評価を、成果の評価ではなく、ミッションに向けてしっかり活動を進めているかという視点で行うべきである。

#### ・コホート研究拠点

例えば、福岡県の久山町研究という大規模地域コホート研究では、80%という高い剖検率を達成している。こうしたプロジェクトと連携して、正確な精神医学的診断・評価を行うことにより、生前の精神医学的所見と剖検所見を対応させるという、世界的にも少ない、精神疾患の疫学脳病理コホート研究を展開することができる。また、出生コホートについては、例えば東北メガバンクでは、出生コホートを含む3世代コホートを実現しており、その中に精神医学的診断・評価を加えることにより、精神疾患の疫学研究を推進することができる。こうした活動においては、臨床統計の専門家の関与も必要となる。

#### ・バイオマーカー開発拠点

全国の研究拠点間で連携することにより、正確な精神医学的診断・評価が行われた症例における多数サンプル（血漿、脳脊髄液）を収集すると共に、網羅的解析（エピゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクス等）により、バイオマーカー探索を行う。こうした研究においては、バイオインフォーマティクスの専門家の関与も必要である。臨床研究における注意点（個体差、服薬や食事の影響等）に留意すると共に、動物モデルの限界を乗り越えて、真に有用なマーカーを開発するためには、（例えば国立精神神経医療研究センターのように）、臨床施設と、動物実験を行うことのできる研究所を併設した施設である必要がある。

#### ・脳組織研究拠点

生前の献脳登録の過程で、正確な精神医学的診断・評価が行われた症例の脳組織を集積し、病理学的解析を行うと共に、研究者に脳組織を提供するブレインバンク機能を担う。当初は、(例えば東京都健康長寿医療センター・高齢者ブレインバンクのような)、既にブレインバンクとして機能している施設が担当し、研究者が育てば、より精神疾患に特化した拠点を形成していく。

#### ・ゲノム研究拠点

全国の研究拠点間で連携することにより、多数の DNA サンプルを収集し、正確な精神医学的診断・評価を行う。ゲノミクスであるゲノムワイド関連解析、全エクソーム解析、全ゲノム解析を、(例えば理化学研究所ゲノム医科学研究センターのような)ゲノム研究に特化した研究所と連携して進めていく。こうした研究においては、バイオインフォーマティクスの専門家の関与も必要である。また、ゲノム要因を有し、詳細な精神医学的診断・評価が行われた患者末梢細胞から iPS 細胞を樹立する。疾患モデル細胞の樹立および解析に際しては、iPS 細胞研究に特化した研究機関と連携する。

#### ・脳画像研究拠点

MRI 測定法および解析技術の開発、およびデータ共有化のためのプラットフォーム開発を行い、詳細な精神医学的診断・評価が行われた患者での測定を進める。更に、拠点間でデータを共有し、多人数での解析、ゲノムと画像の統合的解析を進める。

#### ・分子イメージング拠点

候補分子のイメージングのための技術開発を行い、病態解析を進めると共に、臨床試験のためのサロゲートマーカー(臨床効果評価系)の開発、新薬の投与量設定などの創薬開発研究も進める。(例えば放射線医学総合研究所のように)、こうした実績のある研究所であることが望ましい。

#### ・動物モデル研究拠点

ゲノム研究により見いだされた変異を導入した動物モデルを作出し、国内の研究者に供給すると共に、回路遺伝学、オプトジェネティクスなどの先端技術を駆使した神経回路解析を行う。また、バイオマーカー拠点と連携してのバイオマーカー開発等、他の拠点の臨床研究と連携して、基礎・臨床連携を進める。また、動物モデルから得られたシーズを企業での創薬開発へとつなげる、知財サポート機能も有する。(例えば理化学研究所脳科学総合研究センターのように)、こうした実績のある施設であることが望ましい。

#### ・心理・社会的研究拠点

精神疾患の脳病態理解、および新たに開発された精神疾患の生物学的診断・検査法に基づいた、精神疾患に対する心理・社会的介入法（既存の心理・社会的治療法、産業精神保健、自閉症等の発達障害に対する療育法、ニューロフィードバックなど）の開発を行う。

・臨床試験拠点

各研究拠点で開発された創薬シーズを元に、製薬会社により見いだされた化合物の第二相以後の臨床試験を行う。臨床試験においては、各研究拠点(例えば臨床研究中核病院及び橋渡し研究加速ネットワークプログラム実施拠点)で開発された体液バイオマーカー、イメージングバイオマーカーなどを用いて、心理学的な評価に頼らない、客観的な指標（トランスレータブル指標）を導入した、トランスレーショナルリサーチを推進する。(例えば国立精神神経センターのような)、こうした実績のある施設であることが望ましい。

## 精神疾患克服に向けた研究推進体制

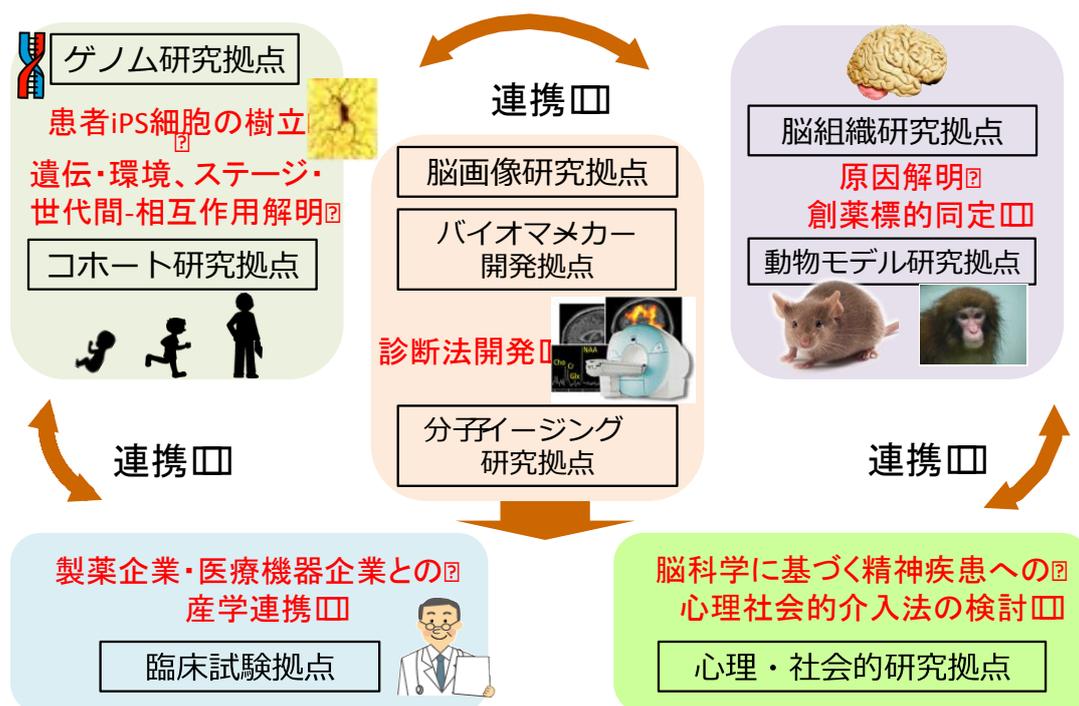


表 1 精神疾患克服に向けた研究推進

	前期	中期	最終目標
ゲノム	既存サンプルの CNV、GWAS、シーケンス解析 より大規模なサンプル収集	数万人におけるシーケンスによる原因遺伝子同定 ゲノムリスク要因の同定	精神疾患の客観的診断検査法の開発 精神疾患の根本的治療薬の開発 (自殺を防ぐ) 即効的治療法の開発 精神疾患の予防法の開発 精神疾患のスクリーニング検査法の開発
疫学	出生コホート、思春期コホート ゲノムコホート 妊産婦コホート	環境リスク要因の同定 遺伝環境相互作用の解明	
脳組織	ブレインバンク整備 バイオマーカー候補の脳における検討	精神疾患特異的脳病態の同定 脳病理に基づく精神疾患の再定義	
バイオマーカー	疫学研究との連携による大規模サンプル収集 体液バイオマーカーの網羅的探索 精神疾患患者の iPS 細胞樹立	精神疾患の診断マーカーの同定 バイオマーカーの病態における意義の解明 iPS 細胞を用いた病態解析と新薬のスクリーニング 法確立	
脳画像	MRI 画像データベース整備 分子イメージング技術開発	精神疾患の脳画像診断検査法の確立	
動物モデル	患者のゲノム変異を持つ動物モデル作成 精神疾患関連行動表現型の遺伝子スクリーニング	精神疾患の神経回路病態の同定 精神疾患の分子メカニズムの解明	

## まとめ

精神疾患は大きな社会負担となっている。精神疾患研究に取り組むための条件が揃った我が国で、精神疾患を研究し、原因を解明し、診断法、治療法、介入法を開発することは、こうした社会負担を減らし、国民の幸福に寄与するのみならず、我が国の産業振興にもつながる。ゲノム研究、疫学研究（コホート研究）、脳組織研究、バイオマーカー研究、脳画像研究、動物モデル研究が有機的に連携し、臨床試験、心理・社会的研究へと展開することによって、精神疾患を克服することができる。精神医学研究推進には、人材育成が必要であり、研究教育拠点を形成し、拠点間の有機的な連携により研究を展開する必要がある。人材育成やコホート研究は、5年程度の短期間に成果が出るものではなく、長期的な視点が必要である。

## 用語集

- **DALY (disability adjusted life years)**

疾病に起因する、早死および障害によって失われた年数のうち、どの疾患による喪失がどれだけを占めているかについての統計。疾患対策に関する政策立案に用いられる。
- **中間表現型**

精神疾患の診断が面接による主観的体験の評価に基づいていることから、より客観的に測定可能な、脳の生理学的変化を反映する指標(脳画像、脳波など)を用いるべきと考えられるようになり、こうした指標を中間表現型と呼ぶ。
- **Imaging Genetics**

精神疾患に特徴的な脳画像所見に関わる遺伝子多型を同定することにより、精神疾患と遺伝子多型を直接比較するよりも、より有意義な知見が得られると考えられており、こうした研究を **Imaging Genetics** と呼ぶ。
- **ゲノムワイド関連研究**

ヒトの持つゲノム (30 億塩基×2) の中から、50 万~100 万個の代表的な遺伝子の個人差を調べることにより、ゲノムのどこに関連遺伝子が存在するかを明らかにする研究。
- **ファンクショナル MRI**

磁場と電波を用いた脳画像法である **MRI** を用いて、何らかの心理的作業を行う前後で脳画像を撮像することによって、血流が変化した脳部位を明らかにする方法。
- **分子イメージング**

放射性同位元素を含む薬剤を注射し、その脳内の分布を調べることにより、その薬物が標的とする脳内の分子を画像化する方法。
- **APP (アミロイド前駆蛋白)**

認知症の主な原因であるアルツハイマー病の脳内に蓄積している物質、 $\beta$ アミロイドの元になる蛋白質。
- **DISC1**

精神疾患の原因遺伝子として最もよく確立している遺伝子の一つ。統合失調症やうつ病と染色体異常が連鎖する家系で、その染色体異常部位から発見された。
- **強制水泳試験**

抗うつ薬として利用可能な化合物を検定するために広く使われている手法。ラットやマウスをプールで泳がせる前に、抗うつ薬を注射しておく、泳ぐ時間が長くなることに基づいている。
- **プラセボ**

新薬の有効性を調べる際、暗示効果による改善かどうかを区別するために、比較対

照に用いる偽薬のこと。

- ・ ゲノム  
ヒトなどが持つ、遺伝子のひとそろいのこと。その実態は DNA という物質である。
- ・ iPS 細胞  
induced pluripotent cells の略。皮膚などの細胞に、4つの因子（山中4因子）を導入することによって、ほとんどあらゆる細胞に分化することができる万能細胞を作ることができ、こうして作られた細胞のこと。本研究により、2012年、山中伸弥教授がノーベル医学生理学賞を受賞した。
- ・ オミックス解析  
ゲノム (genome) の「-ome」は、全て、という意味であり、ゲノムとは、遺伝子(gene) 全て (-ome) を意味する。同様に、蛋白全てを「プロテオーム」、遺伝子から転写された RNA 全体を「トランスクリプトーム」、代謝物すべてを「メタボローム」と呼ぶ。このように、ある組織、細胞等の全ての分子を一網打尽に調べる手法をオミックス解析と呼ぶ。こうした解析には、高度の技術が必要とされる。
- ・ バイオマーカー  
生物学的指標のこと。精神疾患では、面接による主観的体験の聴取が主な診断の根拠となっているため、物質レベルでの指標が求められており、こうした指標をバイオマーカーと呼ぶ。広義には、脳画像所見なども含む。狭義では、体液で測定可能な物質を言う場合もある。
- ・ モデル動物  
精神疾患を幻聴等の症状で定義する限りでは、動物に精神疾患があることを証明できないが、人の精神疾患と同じ原因で生じ、類似の行動変化を示し、同じ薬が有効であれば、精神疾患と相同と見なすことができ、こうした動物を、精神疾患そのものと言えるかどうかは保留して、「モデル動物」と呼ぶ。
- ・ リシーケンス  
特定の遺伝子の塩基配列を患者で解読すること。ヒトのゲノムを全て解読するヒトゲノム計画が2001年に完成し、この際に解読（シーケンス）されたゲノム配列を再度解読する、という意味で、「リ」シーケンスと呼ぶ。
- ・ 次世代シーケンサー  
それまでの方法に比べ、格段に大量のゲノムを解読することができる装置。ヒトゲノム計画では10年以上かかったヒト一人のゲノム解析が、今では1週間程度の短期間で可能となりつつある。
- ・ コホート研究  
前向き研究のこと。ある時点で定めた特定の対象(参加者)を、その後、年単位で長期に経過観察していく疫学的手法。
- ・ ブレインバンク

遺族の同意に基づいて、解剖時に遺体より摘出した脳を、研究に利用可能な形に加工し、研究者に配布する仕組み。海外では多くのブレインバンクが活動しているが、日本では未発達なため、多くの日本の研究者は海外のブレインバンクに依存して研究を行っている。

- ・ **トランスレータブル指標**

今回作成された造語。ヒトから動物に、あるいは動物からヒトに、翻訳 (translate) できる (able) 指標、という意味。

- ・ **サロゲートマーカー**

サロゲートとは代理の意味。面接等による臨床評価の代理として用いることのできる生物学的な指標 (バイオマーカー) のこと。

- ・ **コピー数変異**

ゲノムの大きな領域が失われたり、増えたりしていること。ヒトには予想外に多くのコピー数変異が存在することが明らかとなり、精神疾患との関連も多く報告されている。

- ・ **デノボ変異**

両親が持っていない遺伝子変異が子に見られる場合。いわゆる突然変異。以前はこうした変異を見つけることは不可能に近かったが、次世代シーケンサーの登場により、デノボ変異を同定することが初めて可能になり、精神疾患の一部はデノボ変異によるものであることが報告されている。

- ・ **diffusion weighted MRI**

MRI は水分子を画像化するものであるが、撮影条件を工夫することにより、水分子がどの方向に拡散しやすいかを調べることができ、この原理を用いて、神経線維の方向を画像化したもの。

- ・ **resting state functional connectivity MRI**

ファンクショナル MRI は、何らかの心理的作業を行う前後で脳活動の変化を調べるものであるが、これを安静時に行い、どの脳領域とどの脳領域と一緒に活動しているかを画像化したもの。疾患特異的に、特定の脳領域間の結合が低下しているとの所見が多く報告されている。

- ・ **エピジェネティクス**

ゲノムの DNA が化学的に変化して、その働き方が変化する現象。ゲノム DNA の変化が環境の影響を受けることから、遺伝-環境相互作用を分子レベルで研究できるのではないかと期待されている。全ゲノムのエピジェネティックな状態を調べる研究をエピゲノム研究という。

- ・ **回路遺伝学**

マーカーとなる分子、あるいは神経細胞を操作できるような分子を、特定の神経回路だけで作られるようにするなど、遺伝子改変動物作成技術を用いて、神経回路の解

明を行う研究の総称。

- ・ オプトジェネティクス

特定の神経細胞に、光に反応して神経細胞が興奮するような藻類由来の蛋白などを作らせて、神経細胞の活動を人為的に操作する手法。観察するだけではわからない神経回路の動態と行動の間の因果関係を解明できる神経科学の新たな技術として注目されている。

- ・ ウイルスベクター

神経系に感染するウイルスから、病原性や複製能などを失わせたもの。この中に、実験のために神経細胞に作らせたい蛋白質の遺伝子を組み込み、特定の脳部位に感染させることにより、特定の神経細胞を観察したり、操作したりするために用いる。

- ・ トランスジェニック動物

人為的に遺伝子を改変した動物。

## 提言作成メンバー

大久保善朗（日本医科大学医学部精神医学）

尾崎紀夫（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野）

笠井清登（東京大学大学院医学系研究科精神医学）

加藤忠史（理化学総合研究所脳科学総合研究センター）

神庭重信（九州大学大学院医学研究院精神病態医学）

須原哲也（放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター）

武田雅俊（大阪大学大学院医学系研究科精神医学）

富田博秋（東北大学災害科学国際研究所災害精神医学）

中込和幸（国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター）

松田哲也（玉川大学脳科学研究所）

村井俊哉（京都大学大学院医学研究科精神医学）

山脇成人（広島大学大学院医歯薬保健学研究院精神神経医科学）