

# 当事者・家族の想いを踏まえた 精神医学研究

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

脳とこころの研究センターセンター長

ゲノム医療センター長・遺伝カウンセリング室室長

：尾崎紀夫



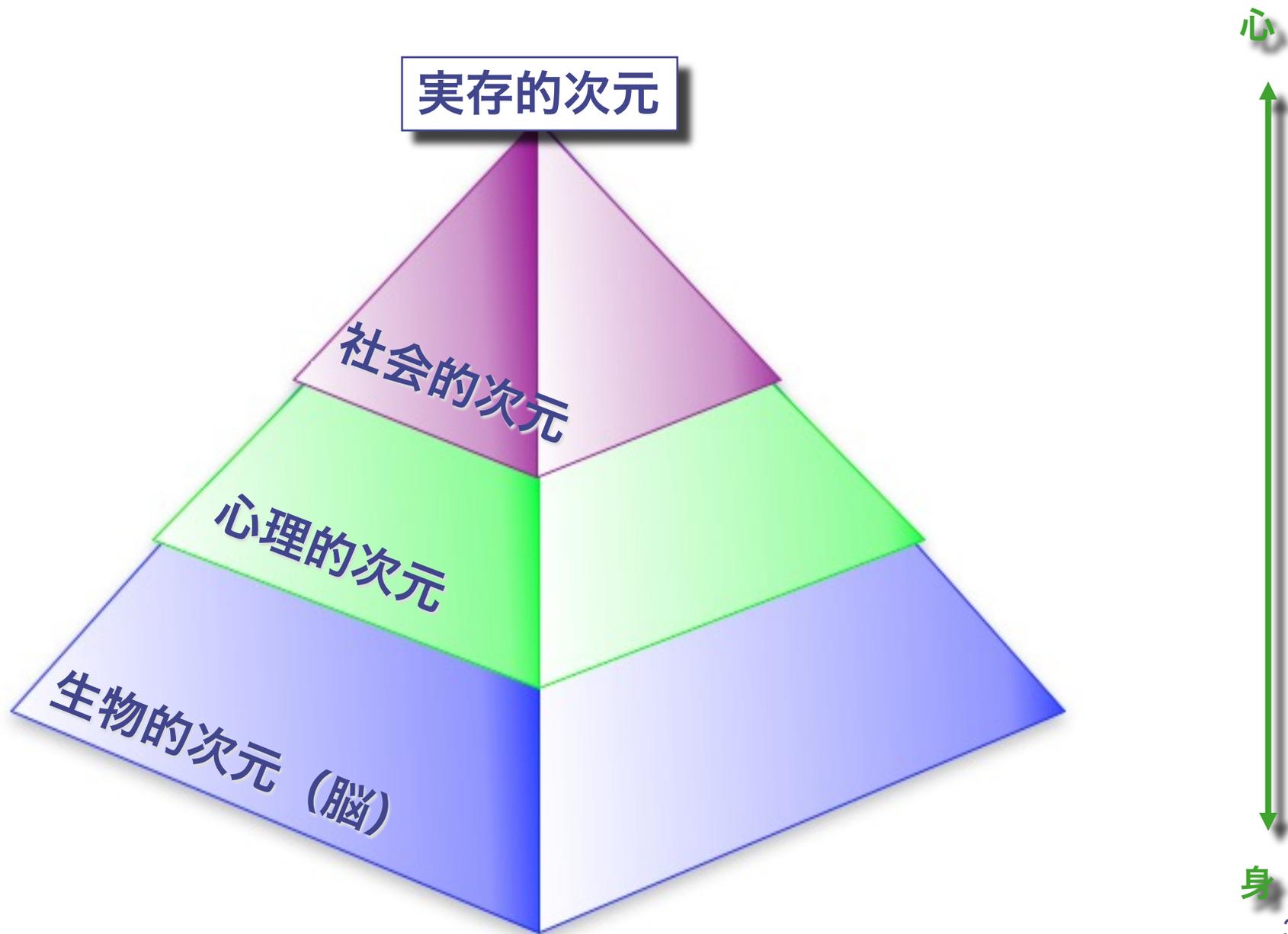
# *Sigmund Freud*

## ❖ Autobiography (by E. Kandel)

- ❖ 1950年代、精神分析が若者の心を如何に魅了したか、今、理解することは困難である
- ❖ 20世紀前半、精神分析によって精神現象に関する深い洞察を得ることが出来た。無意識により心的現象が決められる（心的決定論）こと、何よりも興味深い点は、動機の不合理性に関する洞察である
- ❖ “精神現象に関して生理・生化学的な文脈で語る事が可能になれば、現時点では十分に記述し得ない事柄も、明確にすることが可能であろう“Beyond the Pleasure Principle (S. Freud)”1920



# 人間存在の階層モデル (笠原 嘉)



# 2013年OB会

人生に必要な知恵はすべてラグビー部で学んだ



名古屋大学消化器外科  
ラグビー部 昭和60年卒  
小寺泰弘

人生に必要な知恵はすべてラグビー部で学んだ  
小寺泰弘





中京病院で研修

# 腎移植患者の精神症状に関連する要素

## ◆ 身体的要因

透析療法 尿毒症

精神科医になるつもりなら、精神科以外のことをしっかり研修して欲しい

コイドが引きおこす心の変化

腎臓が、身体的のみならず、心理的のになる過程

- ◆ 腎臓を提供する家族と腎臓を受け取る患者の間に生じる様々な思い
- ◆ 透析に対する否定的感情と移植の理想化



成田善弘



大島（当時）泌尿器科部長（元名大病院長、前長寿研総長）「精神的に調子が悪い患者に限って、拒絶反応が起こり、ステロイドも増える」

# 1984笠原前々教授と医局旅行



奥三河国定公園 湯谷温泉

於湯谷観光ホテル

# 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の 身体上的特徴と臨床症状



岡田 保

睡眠中低下すべき  
ノルアドレナリンが上昇  
(Ozaki N, Okada Tet al.  
Neuropsychobiology 16,2-  
3 p88-92,1986)

脳血管  
障害

高血圧  
不整脈  
冠動脈疾患  
肺高血圧

昼間傾眠  
不眠  
抑うつ  
睡眠時の多動  
頭痛(50-60%)

社会活動不適合  
交通事故

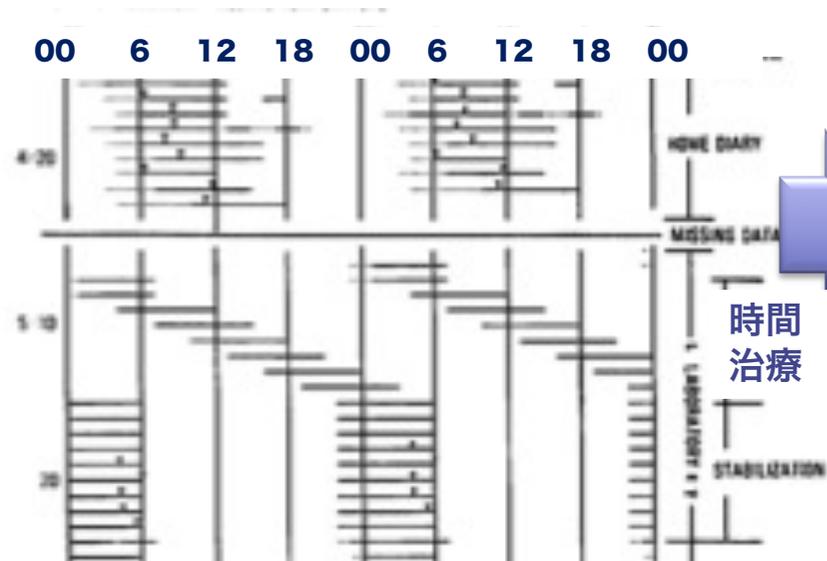
未治療では死亡リスクが増加し、治療で改善 (Chest 94,1 p9-14,1988)



# Ozaki N, Ohta T, et al, Body temperature monitoring in subjects with delayed sleep phase syndrome *Neuropsychobiology* 20 (4):174-7 (1988)



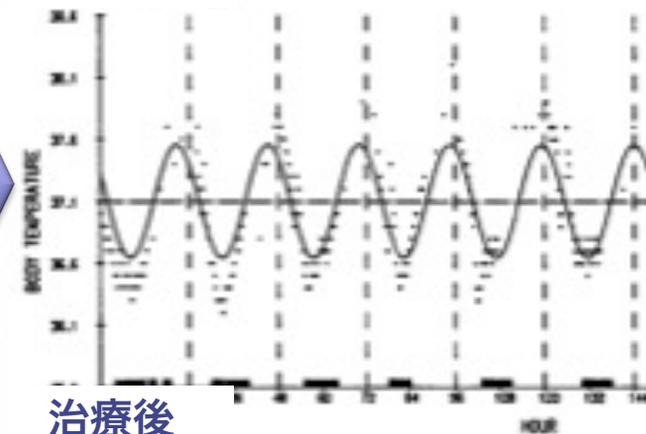
太田龍朗



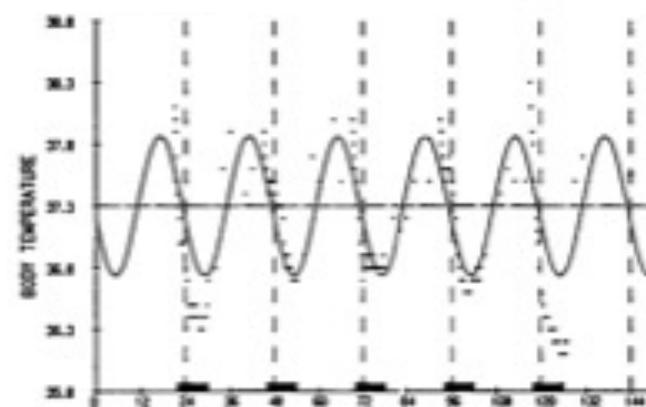
```
list
10 X=40:Y=20
20 I=(INP(0)=239)-(INP(0)=191)
30 X=X+I
40 IF X>75 THEN X=75
50 IF X<3 THEN X=3
60 LOCATE X,Y:PRINT " * ";
70 IF INP(0)=254 THEN END
80 K#=INKEY$:GOTO 20
run
```

PC8801搭載の  
N88BASICを用い  
プログラム作製

治療前



治療後



治療前：周期が24.7hr

治療後：周期が24.0hr 8

睡眠相遅延症候群：  
患者体温データを、最小自  
乗法を用い、コサインカー  
ブにフィッティング

**プログラム作製は大変な苦勞!**

# 睡眠ポリグラフ検査から簡易睡眠機器へ

<http://generalsleep.com>



野田明子

KAITEKI Value for Tomorrow  
三菱ケミカルホールディングス



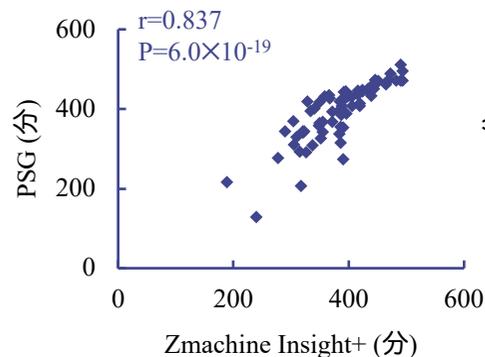
- ◆ 後頸部導出の1ch小型脳波計
  - ◆ 無拘束・在宅で可能
  - ◆ 通常の睡眠環境と同じ条件
- ◆ 反復記録可能で、経過を経時的に把握可能

- ◆ 多くのセンサや電極装着が必要
- ◆ 通常の睡眠環境と異なる
- ◆ 睡眠障害の早期検出・予防、治療経過観察に不適

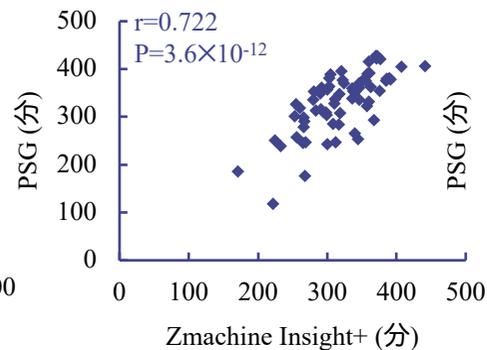
- ◆ 精神障害患者を対象してPSGとの併存妥当性を確認して特許申請

- ◆ 睡眠障害必発の精神障害の評価に活用  
⇒ Precision medicine 実現
- ◆ PSG前のスクリーニング法⇒先制医療や治験への寄与

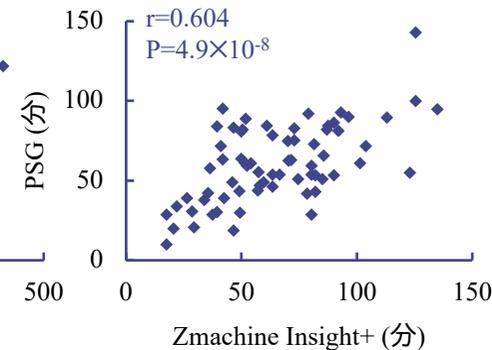
総睡眠時間



ノンレム睡眠



レム睡眠



対象：50歳以上の不眠障害患者

目的：主観・客観的睡眠指標とグリンファティックシステムの関係？

# FLUID study プロトコール

## MRI

グリンファティックシステム(睡眠中に活性化して老廃物除去)の評価 (ALPS index)

## Zマシン

客観的睡眠指標

## 電子睡眠日誌

主観的睡眠指標

## 認知機能検査

注意・遂行機能・作業記憶

## 視線解析

## 腸内細菌解析

ベースライン

投与4週後

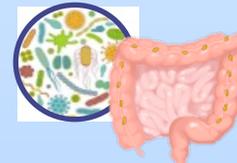
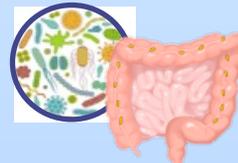
投与12週後



レンボレキサント5mg(最大10mg)



終了日まで毎日記入



長縄 慎二



田岡 俊昭

投与終了  
4週後



電話による  
フォロー



大野 欽司

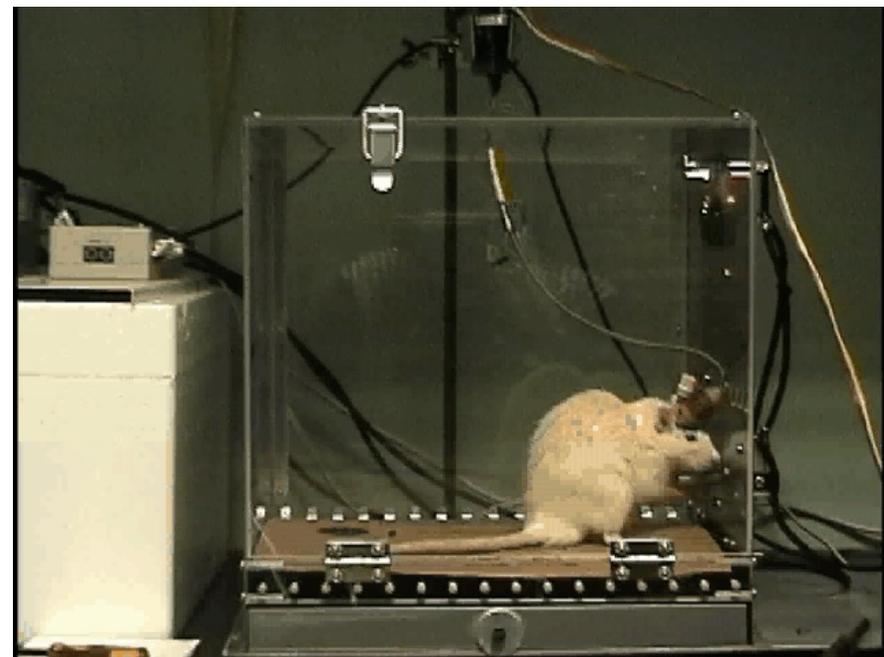
## 脊髄損傷患者にみられた短期精神病性障害症例 ：過去の医療体験に基づき精神医療への抵抗が 強い患者との治療合意



中部労災病院

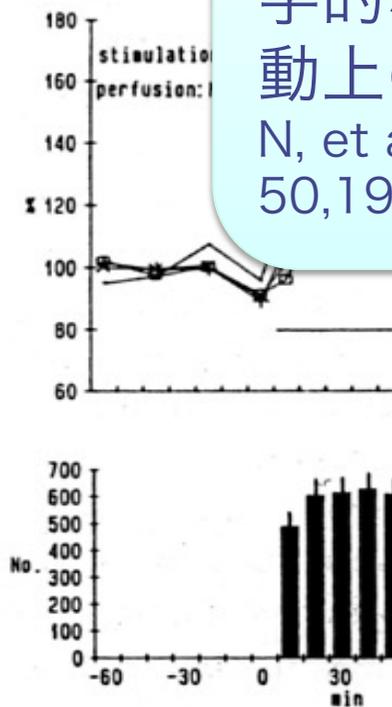
- ◆ 「私は手足は動かないけれど頭は悪くない」と述べていたが、四肢の動かない脊損患者にとって、自分の**精神状態は無傷で残された最後の砦**
- ◆ 内的感情の表白を促し、支持的な援助を心掛ける中で、「**精神的援助を求めることは『賢明さのしるし』であり、『弱さのしるし』ではないこと**」を伝達する必要
- ◆ 脊損患者を含め、多くの患者は、**医療者に対する信頼感—不信感、万能感—無力感や屈辱感**といった両価感情を抱いている
- ◆ この両価感情に留意した**共感的対応が必要**

# 名古屋大学医学部第一生化学永津研



Dopamine  
Accumulation

MPTP投与パーキンソン病モデルで脳内ドパミン系の神経生化学的な異常は確認できたが、行動上の変化は確認できず (Ozaki N, et al. J Neural Transm 70,3-4 p241-50, 1987)



(Nakahara D, Ozaki N, Brain Res. 1989)

• Am J Physiol: Alexander N, Nakahara D, Ozaki N, Kaneda N, Sasaoka T, Iwata N, Nagatsu T: Striatal dopamine release and metabolism in sinoaortic-denervated rats by in vivo microdialysis. 254 (2 Pt 2):R396-9, 1988



Tom Wehr



Norman Rosenthal

# NIHで学んだ点

- ◆ 研究をスタートする前に、論文を十分読まねばならない
  - ◆ 文献データベースソフト：Endnoteとの出会い
  - ◆ 文献を批判的に吟味すること
- ◆ 研究プロトコルを作らねばならない
  - ◆ 研究デザインの実施
- ◆ 計画とデータ解析には統計学的知識が必須
- ◆ 研究プロトコルを他のスタッフと論議して理解と協力を得る必要がある
  - ◆ 臨床研究は多くのスタッフの協力が必要
- ◆ 研究プロトコルは倫理委員会の承認が必要
- ◆ 研究成果は患者・家族に報告する必要がある

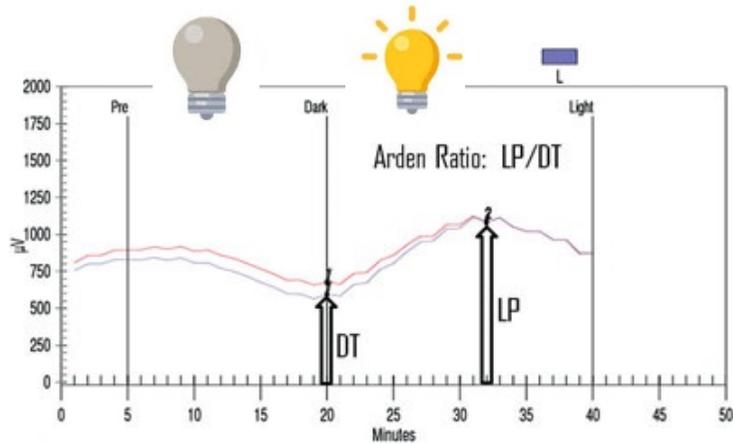


Rosenthal, Norman (監訳: 太田竜朗)  
「季節性うつ病」講談社現代新書 1992

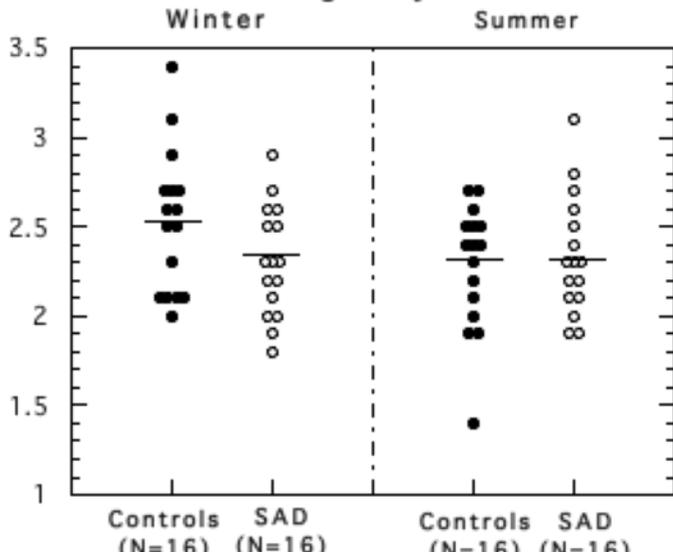


Ozaki N, et al. *Psychiatry Res* 59,1-2 p151-5,1995

## Reduced EOG ratio in winter and normalized in summer in seasonal affective disorders



Right eye

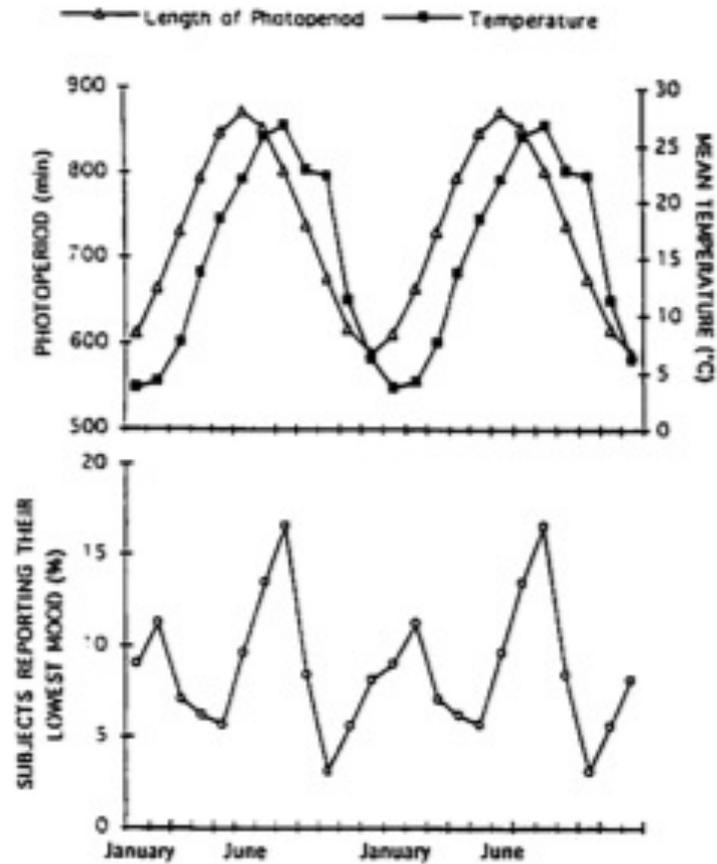


Ozaki N, Ono Y, et al., *Am J Psychiatry* 152,8 p1225-7,1995

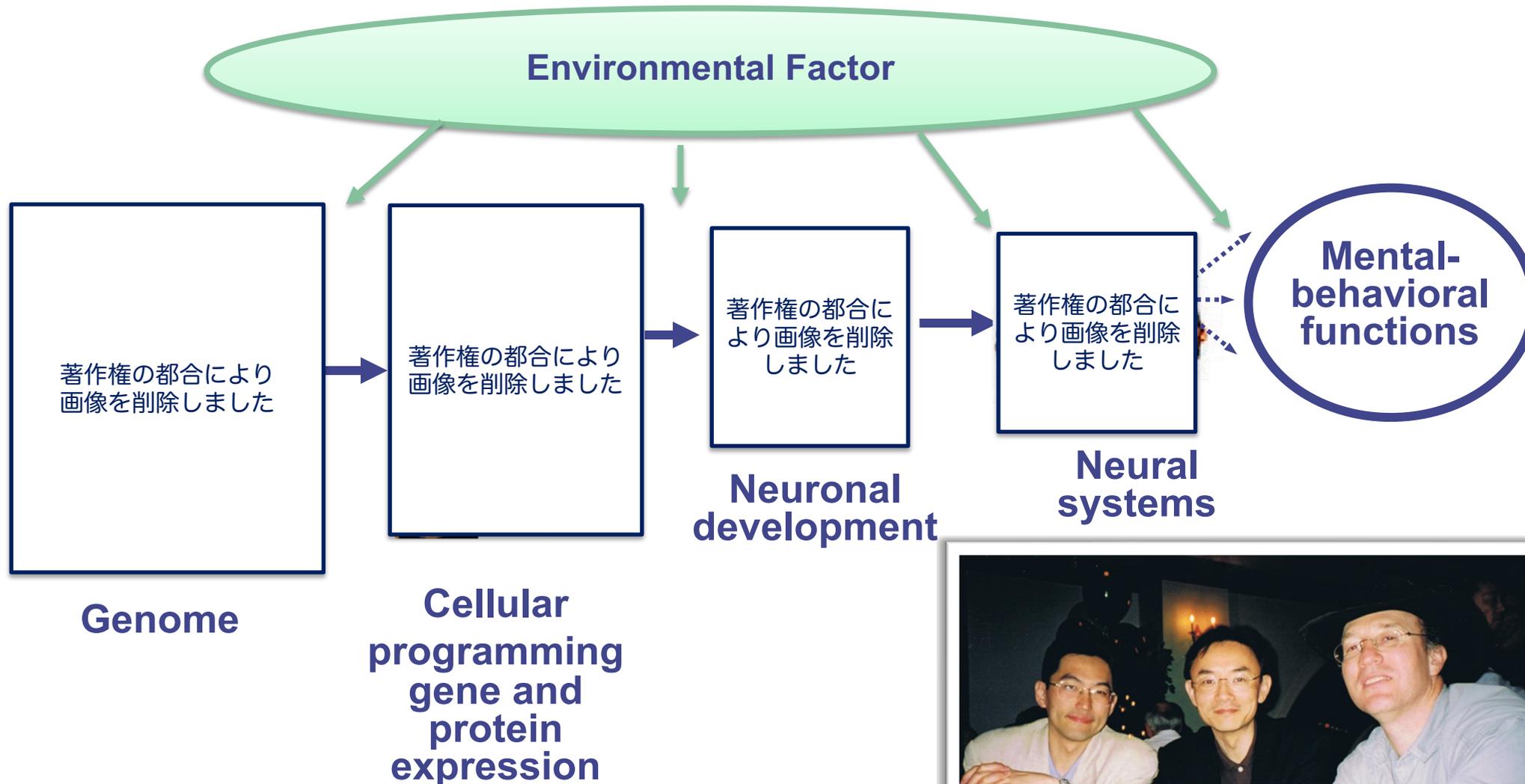
## Prevalence of seasonal difficulties in mood and behavior among Japanese civil servants.



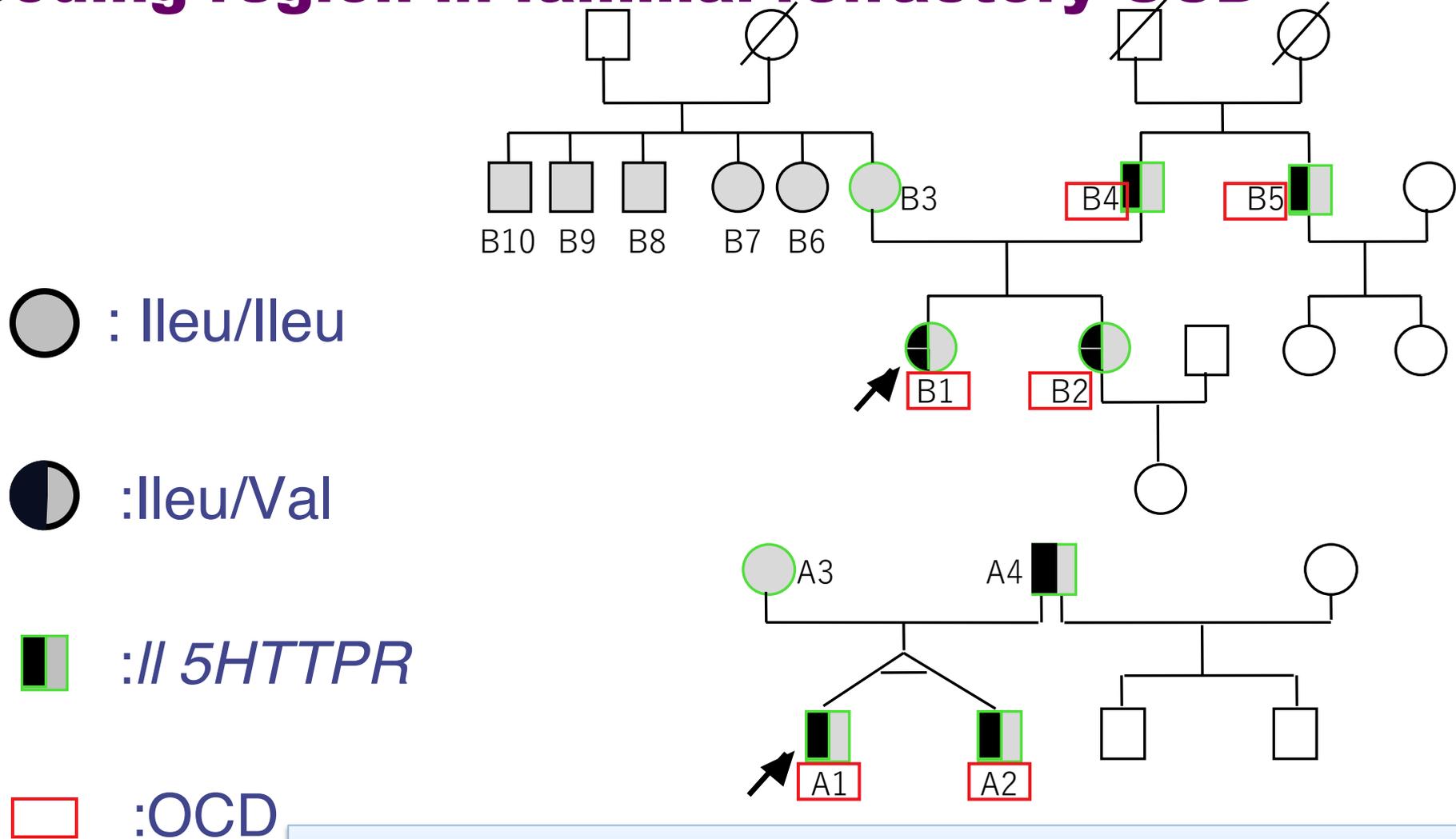
小野雄一郎



# From Genome to Mind



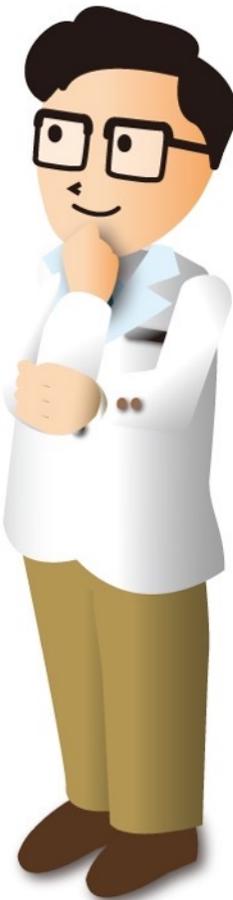
# Amino acid substitution in 5-HTT gene coding region in familial refractory OCD



Val transport 5-HT faster than Isoleucine ⇒ Depletion of 5-HT in Synaptic Cleft

# 本日の講演内容

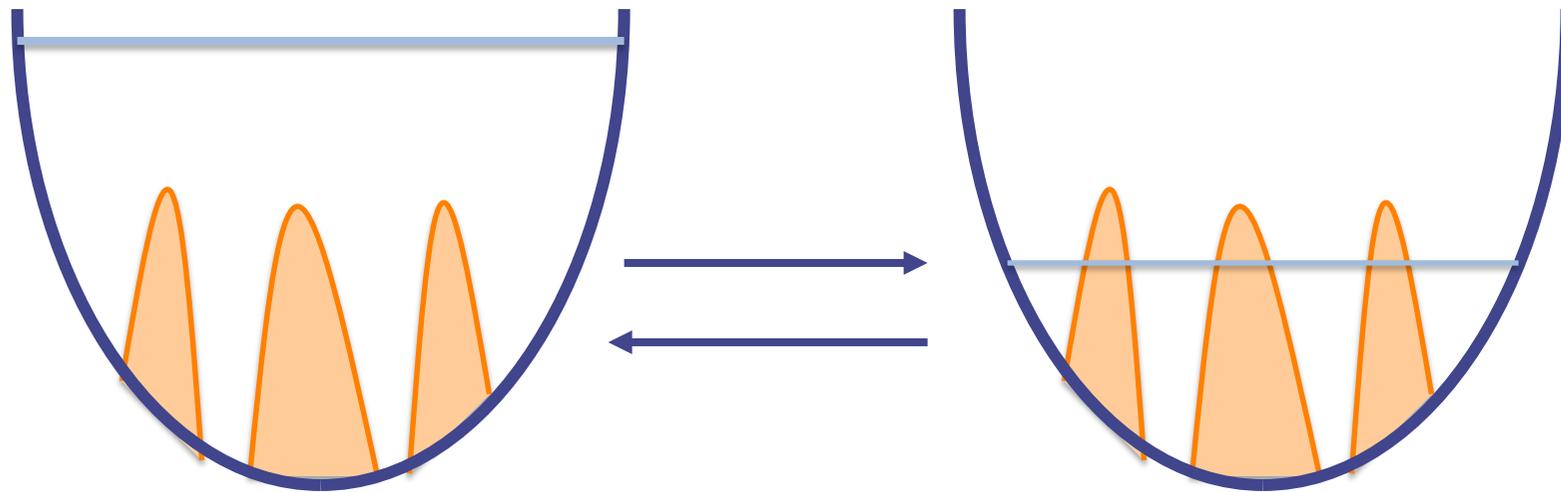
- ◆ 葛藤の二次的露呈：精神疾患合併妊産婦のサポート
- ◆ 精神疾患及び向精神薬服薬と自動車運転技能
- ◆ ゲノム解析を起点とした病態解明・創薬



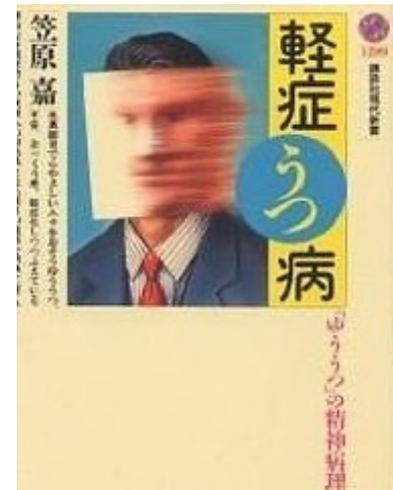
# 心的エネルギーの枯渇による葛藤の二次的露呈 ：笠原 嘉



- ・心のエネルギーが低下することによって生じる問題
- ・心のエネルギーを貯めることを目標にする



「後悔」と「先案じ」  
「過去の肥大」と「未来の萎縮」  
笠原 嘉：軽症うつ病—「ゆううつ」の精神病理。  
講談社現代新書，1996



# うつ病で生じる認知バイアス（否定的捉え方）の同定



- ◆ 損害回避（Harm avoidance）上昇：“取り越し苦勞と悲観主義”、“不確実性さに対する恐れと焦り”
- ◆ 自己志向性低下：“自尊心が低く”、“目的意識を持って問題解決する姿勢に乏しい”

損害回避傾向による悲観的予測

低い自己志向性傾向による自己評価の低さ

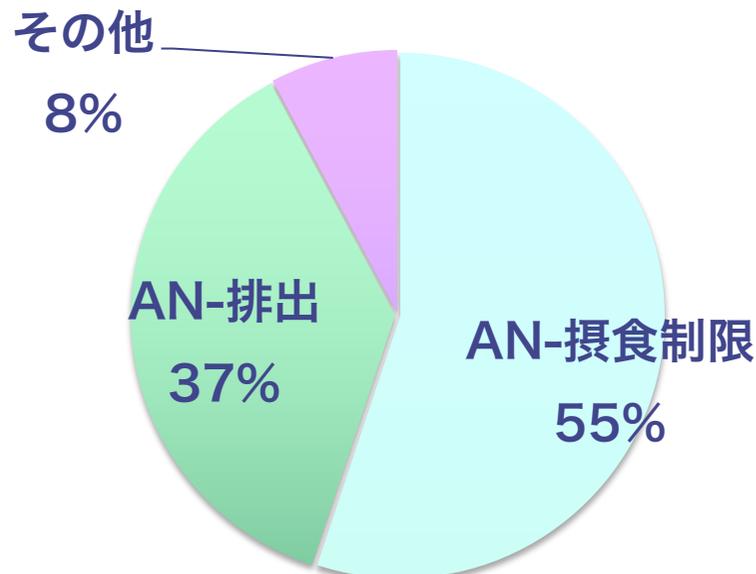
# 当科に入院した摂食障害(ED)患者

EDの診断で入院治療した延べ患者数の推移: 合計626名



2004/1/1~2015/3/31の約11年間に当科入院し、2回以上のラボチェックを受けた女性患者N=167の統計

	Median	Range
入院時年齢	22	10-54
発症年齢	17	8-45
罹病期間: 年	2.2	0.2-40.0
入院回数	1	1-19
入院日数	58	15-285
入院時BMI	12.2	8.1-14.9
退院時BMI	14.6	11.3-18.5

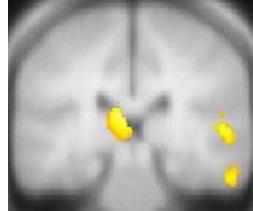
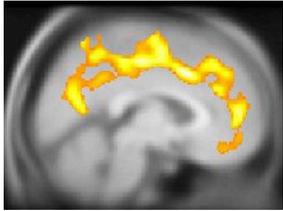


# これまでの摂食障害の研究と今後の方向性

(Kohmura K, et al. Psychiatry Res Neuroimaging 267, p51-58, 2017)

## 脳構造変化

BMI依存的 帯状回萎縮  
BMI非依存的 視床萎縮



情動・注意・身体  
イメージの障害

視覚情報処理  
の障害

悲観的で低い自己  
評価・こだわり  
情動制御困難

(Tanaka S, et al. J Eat Disord 3, p36, 2015)

外界からの干渉に  
認知機能が左右

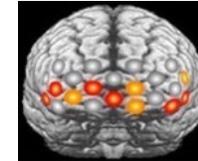
(Yano M, et al. J Clin Exp Neuropsychol 38,6 p700-708, 2016)



体重や体型により  
自己評価が影響  
周囲と軋轢が生じ孤立

前頭葉眼窩面の  
機能変化 (Katayama H, et al.

BMC Psychiatry 14,1 p173, 2014)



社会的孤立

Neurobeachinゲノム変異

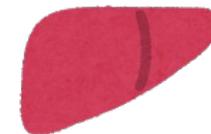
(Kato H et al., Psychiatry Clin Neurosci, in press)



社会性の障害と  
食に対するこだわり

肝障害の予測因子

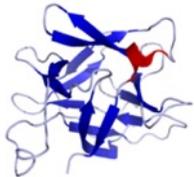
(Imaeda M, et al. J Eat Disord 4, p37, 2016)



低タンパク血症  
、低年齢発症等

インターロイキン18低下

(Tanaka S, et al. Nutrients 11,3 p540, 2019)



飢餓状況のストレス認知不十分

腸内細菌叢  
の解析

<https://hydrobeunetre.fr> 2023.1.30



体組成解析

©InBody

ウェアラブルデバイス

による活動量解析



©Fitbit



若年女性に好発する摂食障害は、

- 身体・社会機能が損なわれ、低体重出生児にも繋がる
- 著しく高い死亡率（餓死・自死）
- 治療・予防法は確立していない

さらなる病態解明と治療・予防法開発を目指す

# 統合失調症患者(556名)が服薬により あきらめたこと・可能になった(回復した) こと

% ■ 向精神薬服用であきらめたこと ■ 向精神薬服用で可能になったこと

ノーチラス会（双極性障害の当事者会）の方から  
頂いた言葉、

「精神疾患でも出産は出来るという事実  
をもっと周知させたいと思います」



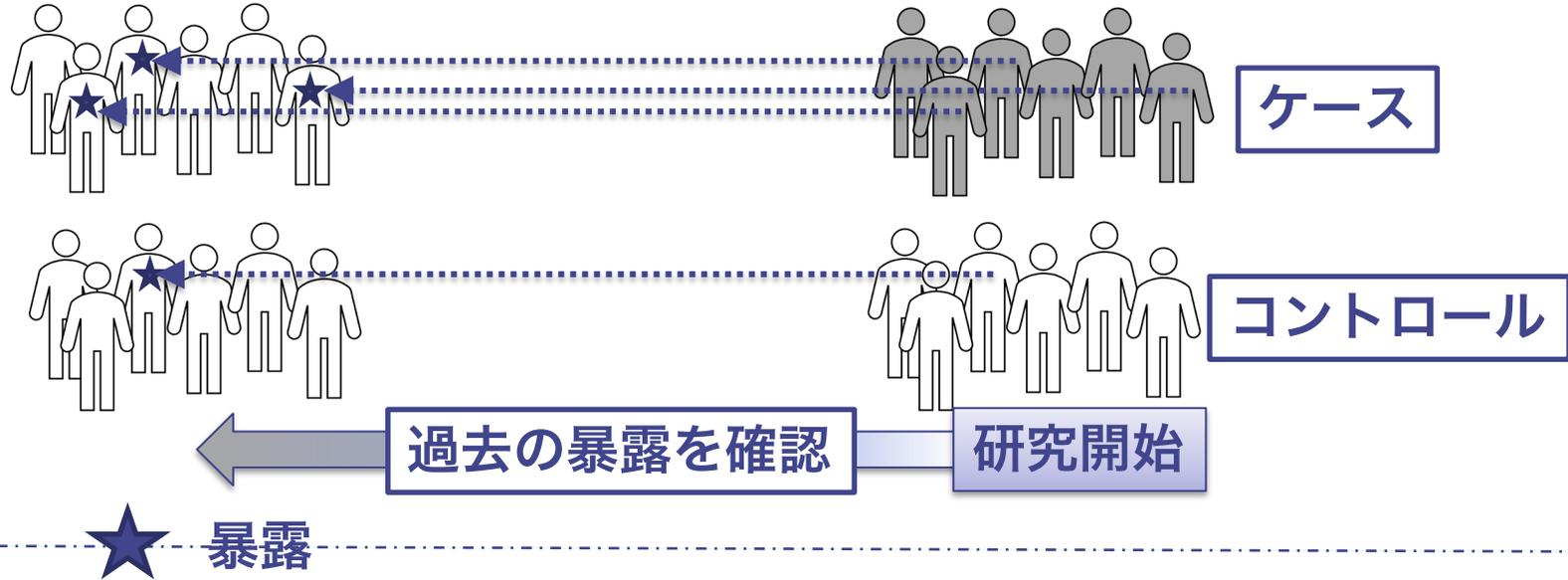
症状があっても、生活が出来ていれば、OK。  
症状が良くなっても、生活の支障が生じるのでは



# ケースコントロール研究と前向きコホート研究

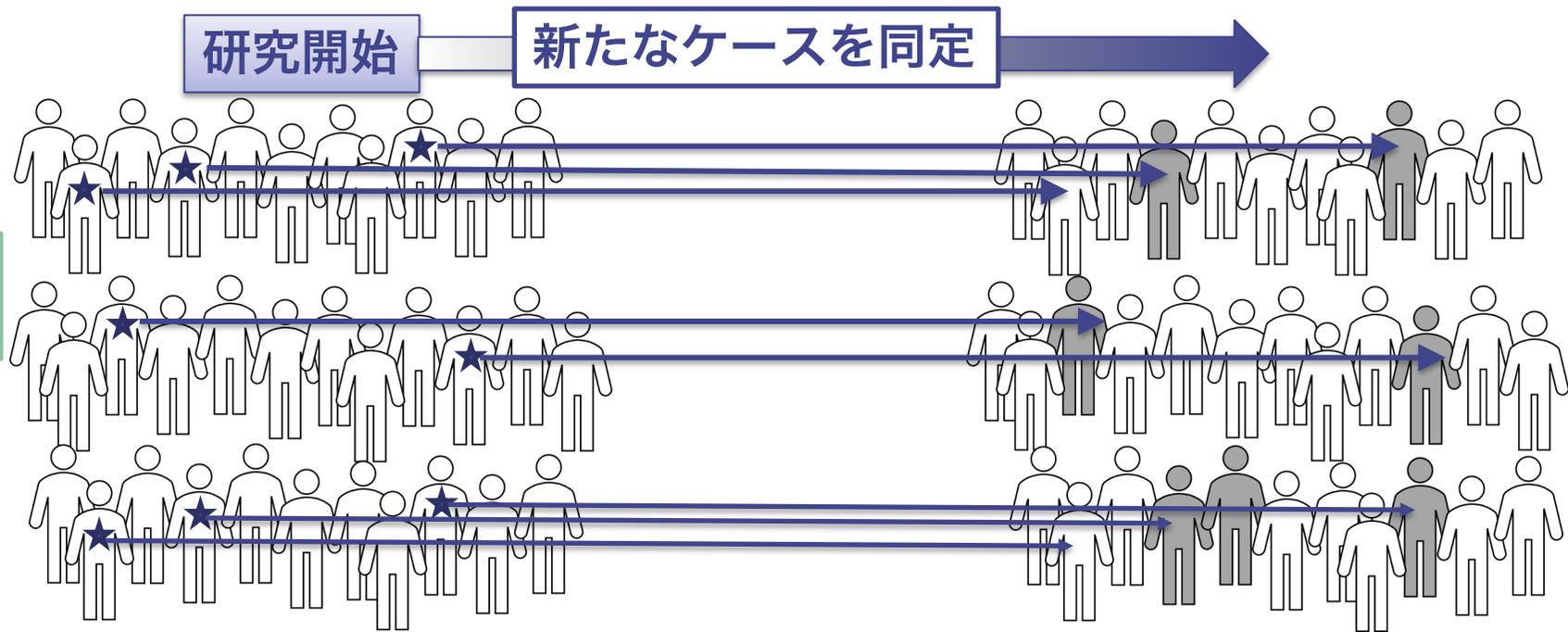
## ケースコントロール

短い研究期間・小サイズで可能  
過去の曝露や疾患発症の情報が明確化し難い: Recall bias



## 前向きコホート

曝露と疾患発症の  
関係が明確化



# 妊産婦前向きコホートプロトコール概要

## 縦断的に調査



- ◆ 対象者: 産婦人科を受診した20歳以上の妊産婦(現時点1,700名完遂)
- ◆ 名古屋大学生命倫理審査委員会の承認の下、参加者からは書面同意

生活背景：既往歴、不妊治療、経済状況等，児の状態：性別、体重，気分等の評価：EPDS, The High+児への愛着、人格傾向(TCI)、母の養育体験(PBI)、周囲のサポート(SSQ), MB: マタニティーブルー (Stein's Scale)、過去のうつ病既往(IDDL), 構造化面接(SCID)

# 妊産婦前向きコホートによるの抑うつ経過4群 損害回避の関係

妊娠初期から産後1ヶ月  
抑うつ状態の評価から4群  
を確認

## 非抑うつ群 (72%)

妊娠中から産後まで抑うつ状態を呈することなく経過

## 妊娠期一過性抑うつ群 (11%)

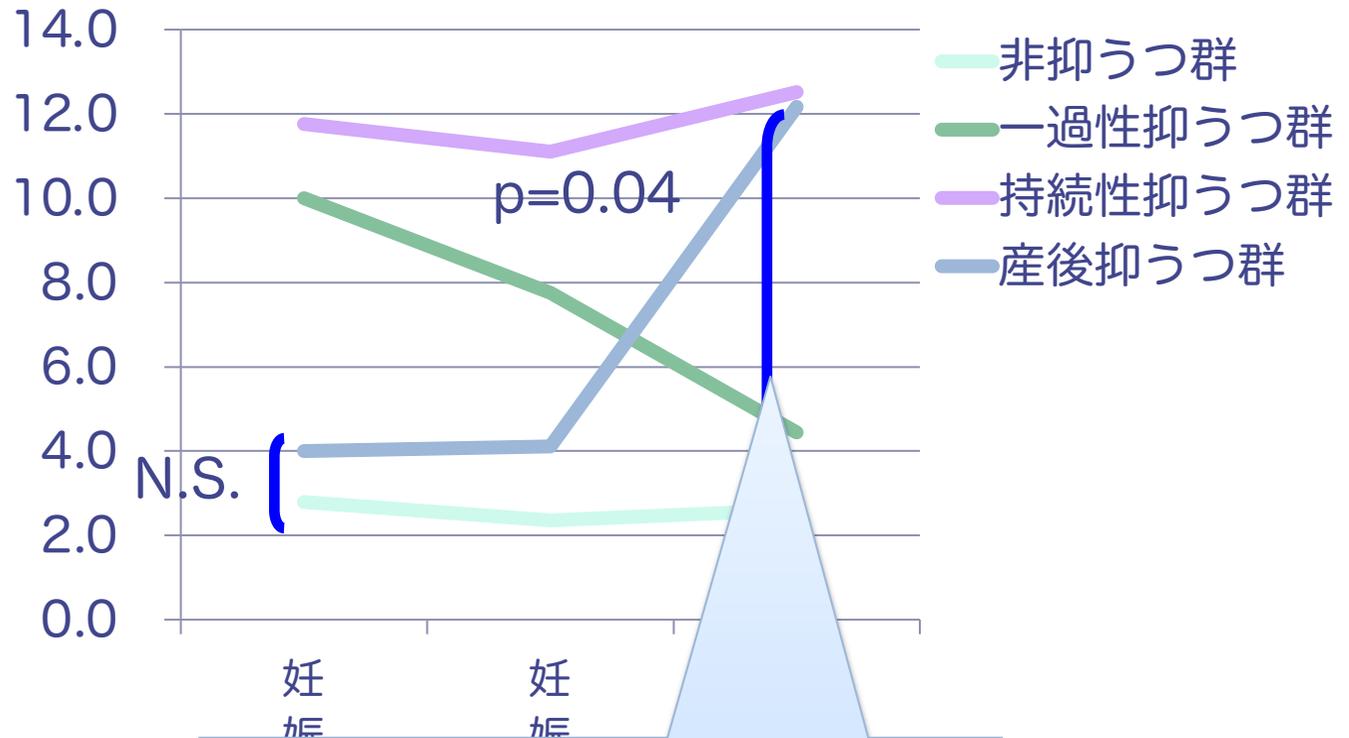
妊娠中に一過性に抑うつ状態を呈する

## 持続性抑うつ群 (6.5%)

妊娠中から産後にかけて持続的に抑うつ状態を呈する

## 産後抑うつ群 (10.5%)

妊娠中は抑うつ状態なく産後に初めて抑うつ状態を呈する



産後抑うつ群は  
産後に  
損害回避傾向が上昇

# 妊娠中のサポートと産後抑うつ状態との関連 Social Support Questionnaireを用いて

妊娠中のサポート人数が多いと  
産後の抑うつを軽減する保護的效果



この効果が高いのは  
妊娠中に抑うつ傾向が強い場合

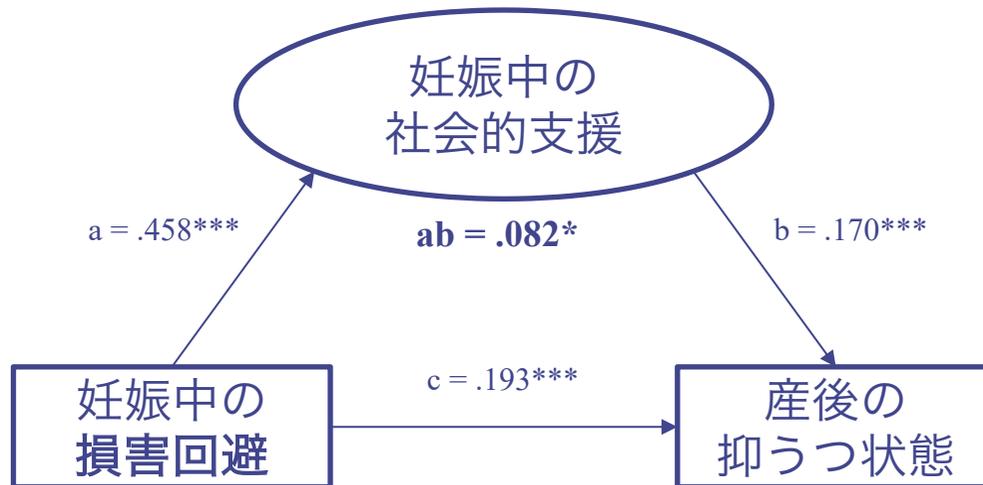


妊娠中に抑うつ傾向があれば、サポート人数を増やす



# 人格傾向と社会的支援が産後抑うつ状態に与える影響：結果

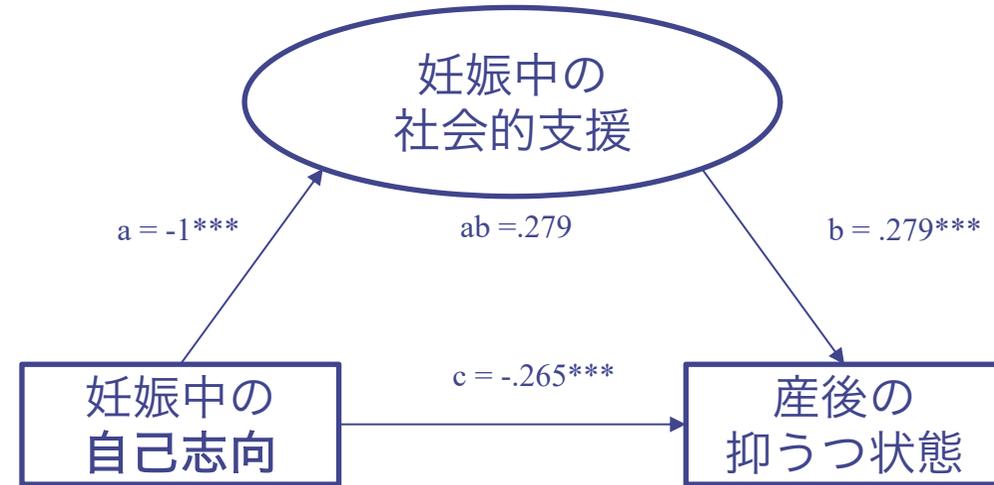
損害回避と自己志向の両方が、産後の抑うつ状態と有意に関連



Total model effect =  $.298^{***}$

産後の抑うつ状態に対する損害回避の影響を社会的支援が部分的に媒介する

損害回避の高い妊産婦  
身近な人による支援を増やすことが  
有用である可能性



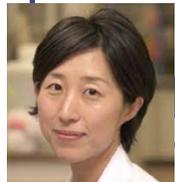
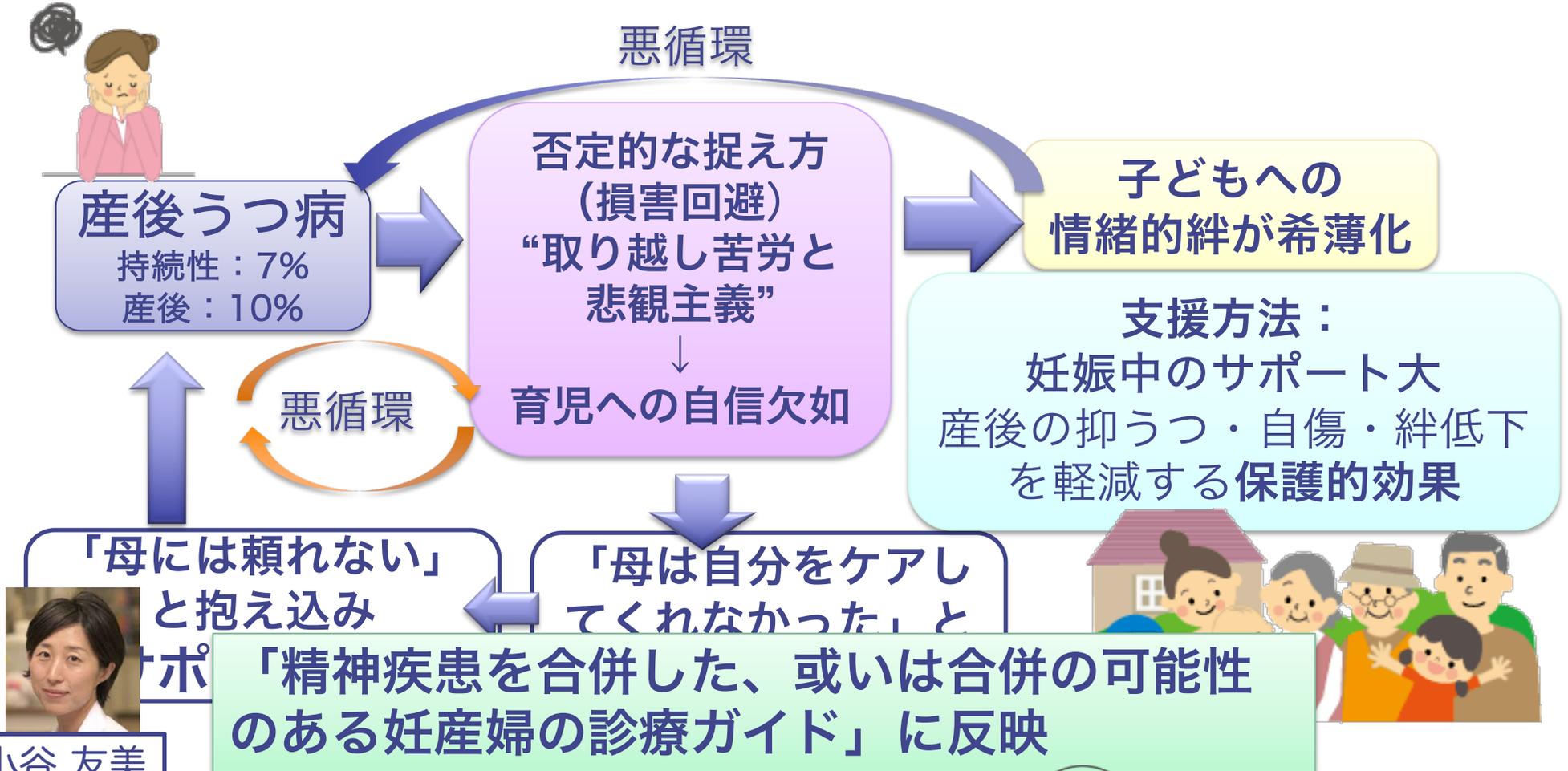
Total model effect =  $-.544^{***}$

産後抑うつ状態に対する自己志向の影響を社会的支援が媒介しない

自己志向の低い妊産婦  
CBTなど専門的な  
心理的介入が有効である可能性

母親の気質・性格などの特性に応じた適切なサポートの提供が重要

# 産褥期うつ病は、否定的な捉え方、過去の養育体験の回想、 見への愛着に影響：産後うつ病患者の気持ちを理解する



小谷 友美



# 産後抑うつとトリプトファン代謝産物

神経細胞

炎症、ストレスによりIDOが誘導され、**キヌレニン**が増加

トリプトファン (TRP)

TPH → 5-ヒドロキシトリプトファン

↓  
セロトニン

うつ病の病態仮説として、セロトニンの神経伝達低下

IDO  
↓  
キヌレニン (KYN)

KAT  
→

キヌレン酸 (KA)

Kynureninase

↓  
アントラニル酸 (AA)

KMO

Kynureninase

↓  
3-ヒドロキシアントラニル酸 (3HAA)

↓  
キノリン酸

キヌレン酸はキノリン酸による興奮毒性に神経保護

キノリン酸は興奮毒性により神経変性を惹起

ミクログリア

産後抑うつ状態の

予測バイオマーカー ⇒ 妊娠期血漿中KYN及びKA濃度高値

診断バイオマーカー ⇒ 産後血漿中の3HAA濃度高値

Teshigawara T et al., J Affect Disord 255,p168-176,2019

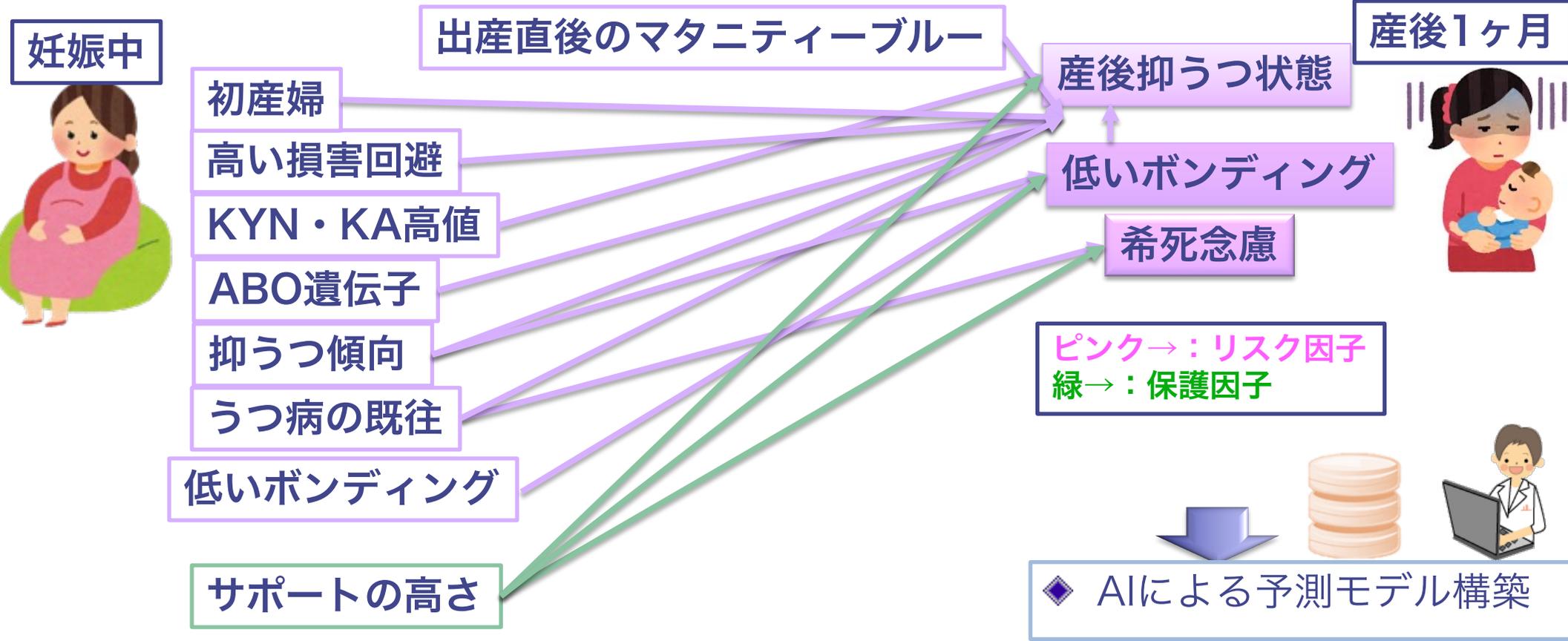


藤田医大齋藤・鍋島

東北メガバンクとも連携 ⇒ GWAS+メタボローム解析



# 妊産婦ゲノムコホートの成果を活かした産後抑うつ状態予測



- ◆ 医学的介入を要する産後抑うつ状態を目的変数とした機械学習を用いて実施
- ◆ 産後抑うつ状態発症リスクの高い集団を抽出

(特許第6988034号、2022年1月5日)

# 本日の講演内容

- ◆ 葛藤の二次的露呈：精神疾患合併妊産婦のサポート
- ◆ 精神疾患及び向精神薬服薬と自動車運転技能
- ◆ ゲノム解析を起点とした病態解明・創薬

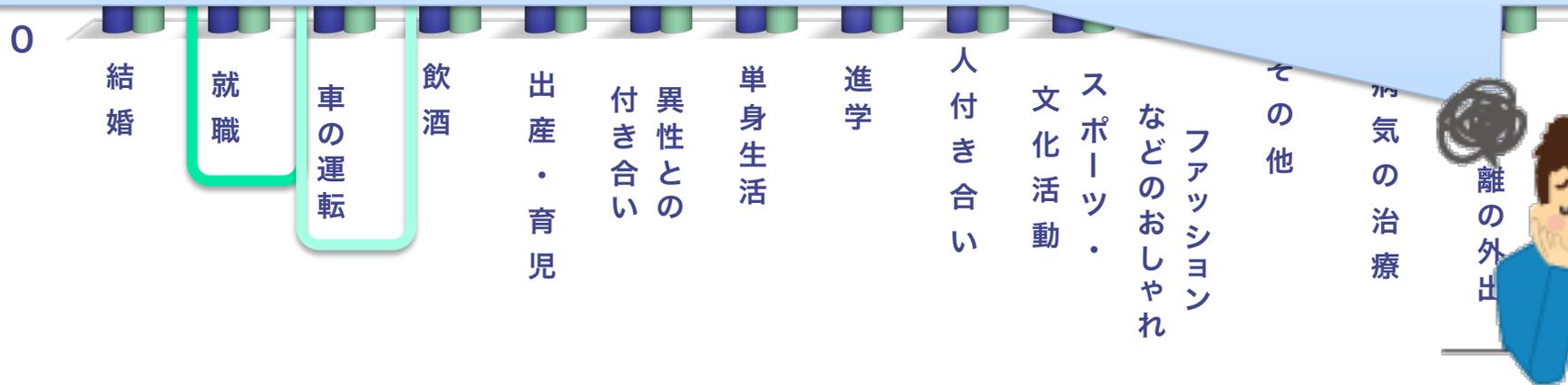


# 統合失調症患者(556名)が服薬により あきらめたこと・可能になった(回復した) こと

％  
□ 向精神薬服用をあきらめたこと      ■ 向精神薬服用で可能になったこと

双極性障害の方から頂いた言葉、

「3年間双極性障害の再発はないのですが、薬の注意書きで運転をしてはいけな  
いとなっていています。運転してはいけ  
ないのでしょうか？」



# 精神障害者の自動車運転を巡る状況

多くの向精神薬は症状を改善する効果と  
再発予防効果を持つことが立証 Lancet 361,9358,653-61,2003



改善して社会復帰を果たしてからも  
再発予防のため継続した服薬が必要

添付文書

ほぼ全ての薬剤で運転中止の注意喚起  
厚労省から周知徹底を求める通達

法制度

病気や薬の影響に対して厳罰化  
虚偽申告の罰則化

社会復帰の阻害、治療関係・受療行動にも影響

# ドライビングシミュレーターを使った検討



## 追従走行課題

## 車線維持課題

## 飛び出し課題



◆車間距離の変動を計測

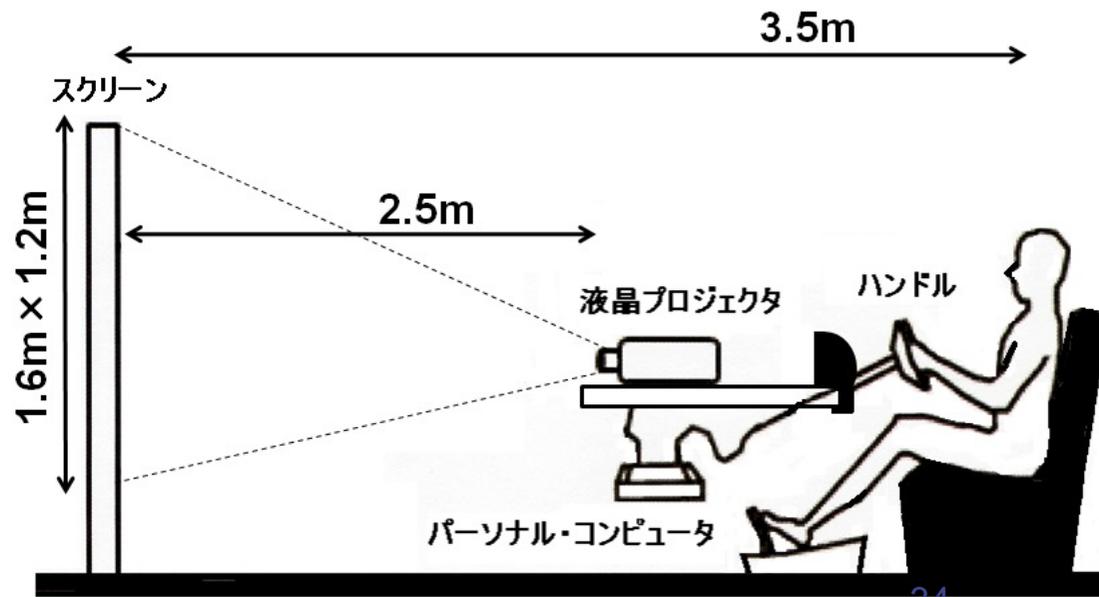
◆横揺れの度合い(SDLP)を計測

◆ブレーキ反応時間(BRT)を測定

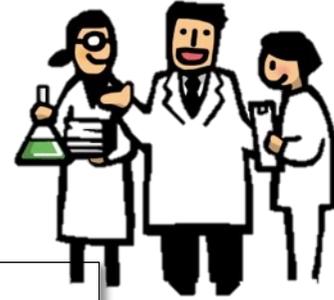
### 運転課題

### 測定内容・意義

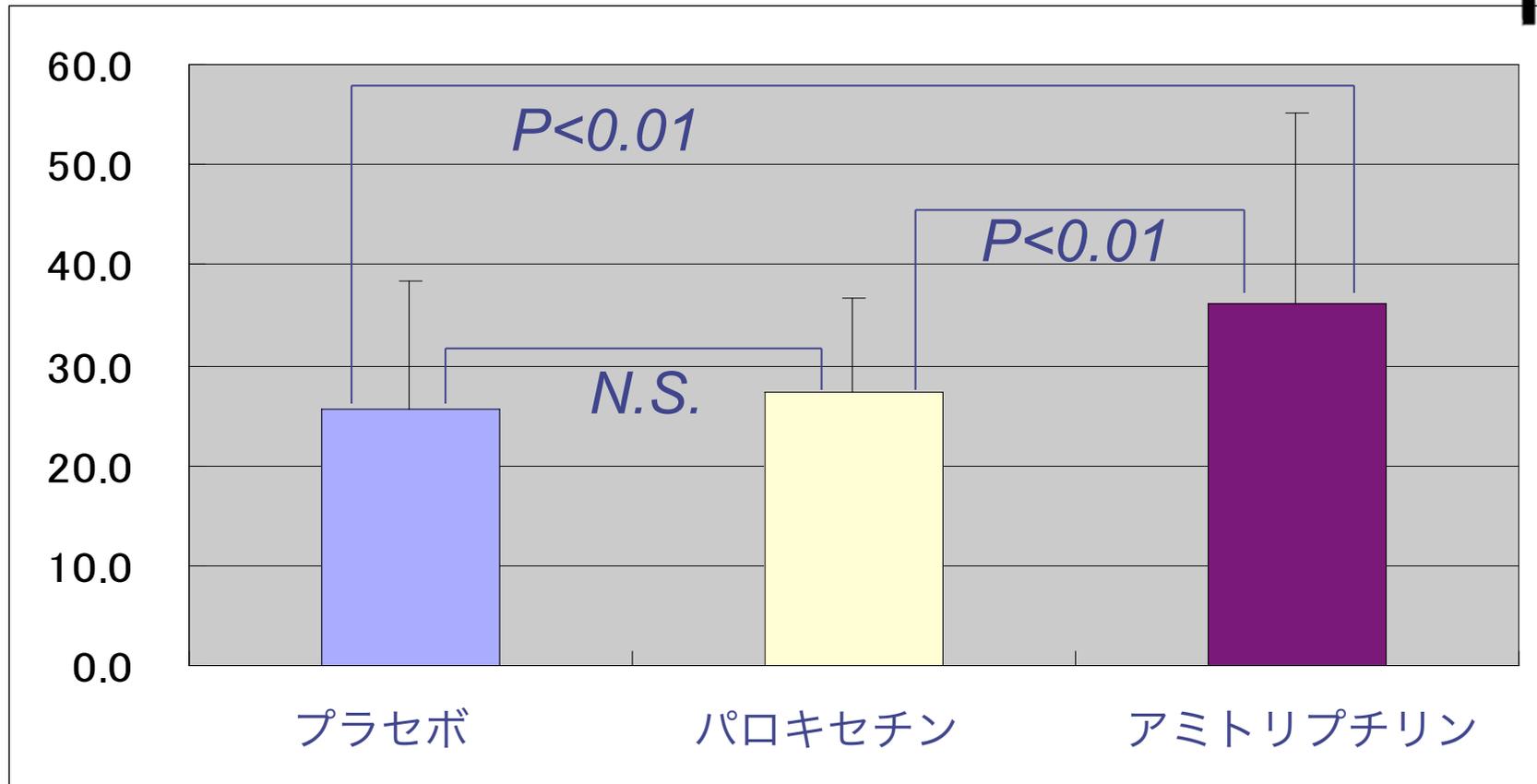
追従走行課題	国内外で追突事故が最多
車線維持課題	欧州の実車課題に準拠
飛び出し課題	緊急時の急ブレーキ操作



# 抗うつ薬服用4時間後の追従課題成績 ： 車間距離のCV値 (変動)



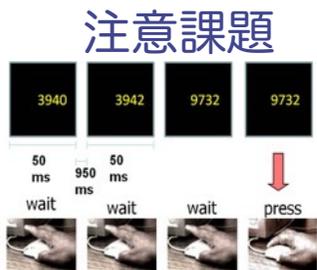
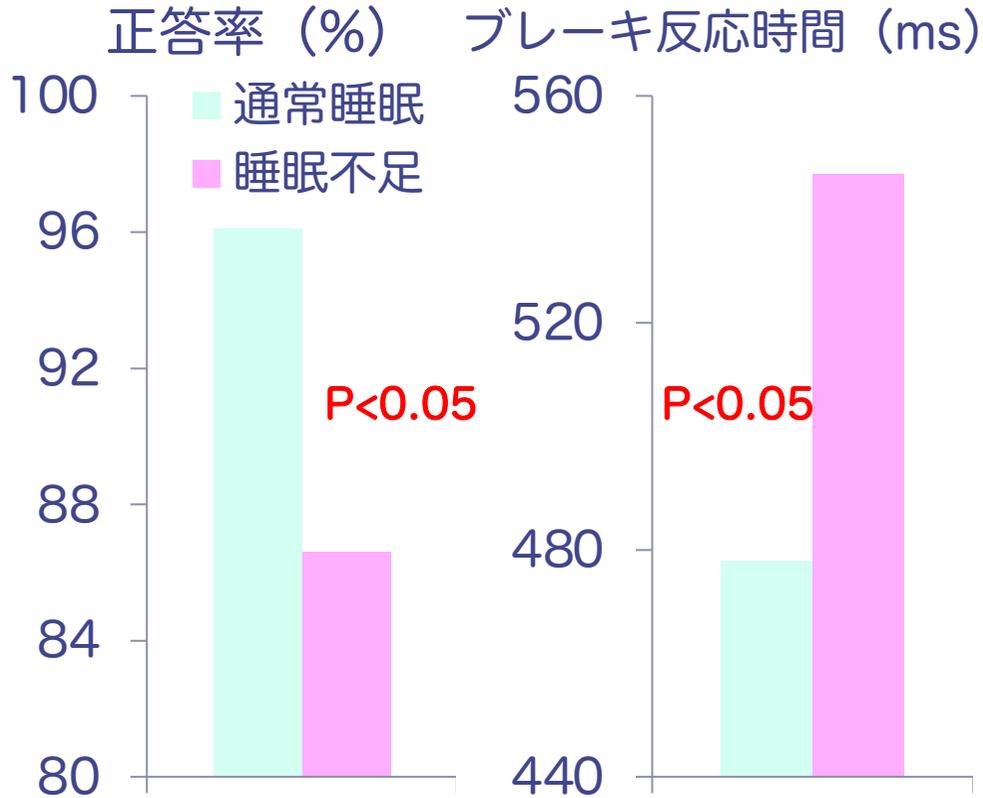
CV値



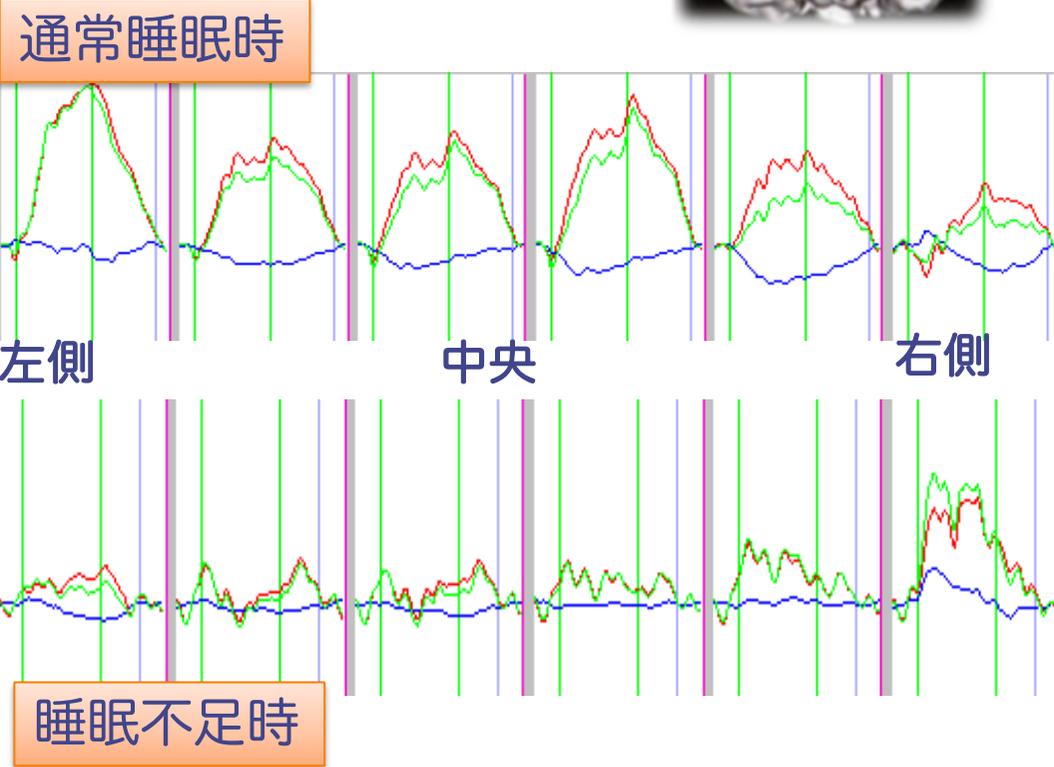
運転技能への影響はアミトリプチリンの血中濃度に依存

Iwamoto K, et al. Psychiatry Clin Neurosci 62,5 p610-6,2008

# 睡眠不足が注意維持・運転技能及び 課題遂行時の脳反応に与える影響

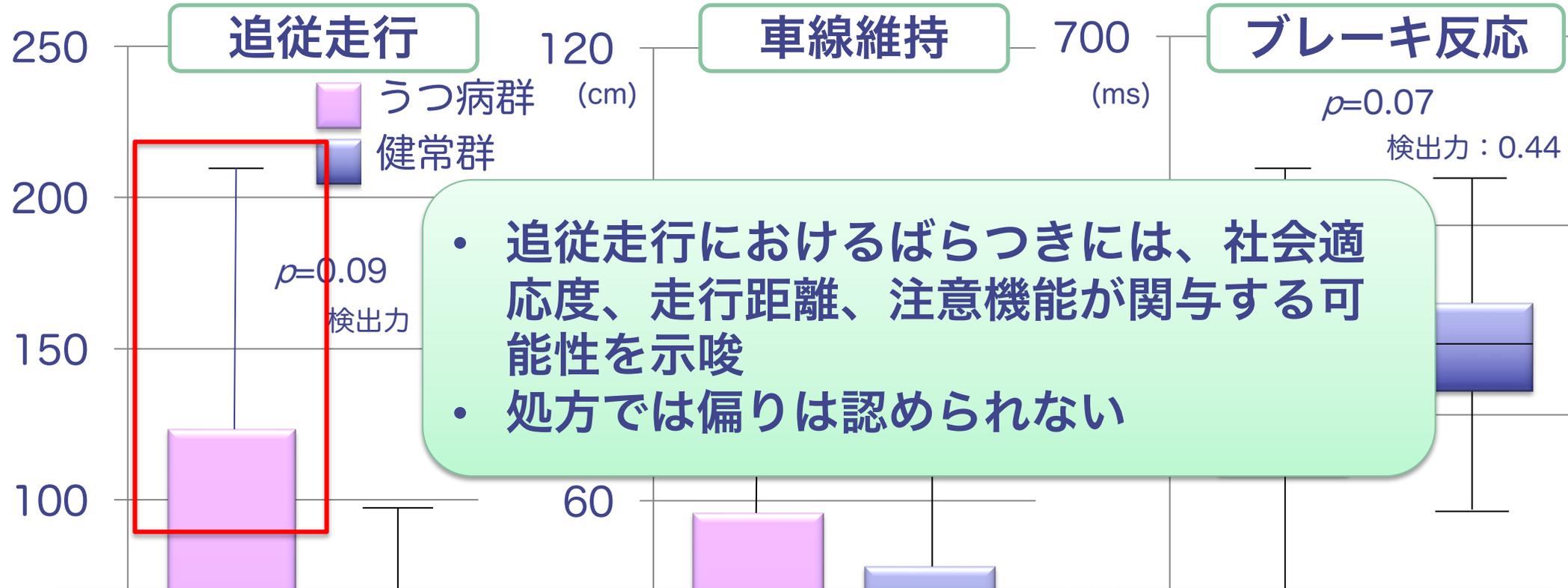


NIRS波形 (前頭葉前部)  
: 語流暢課題遂行時



# 職場復帰準備期うつ病患者の運転技能

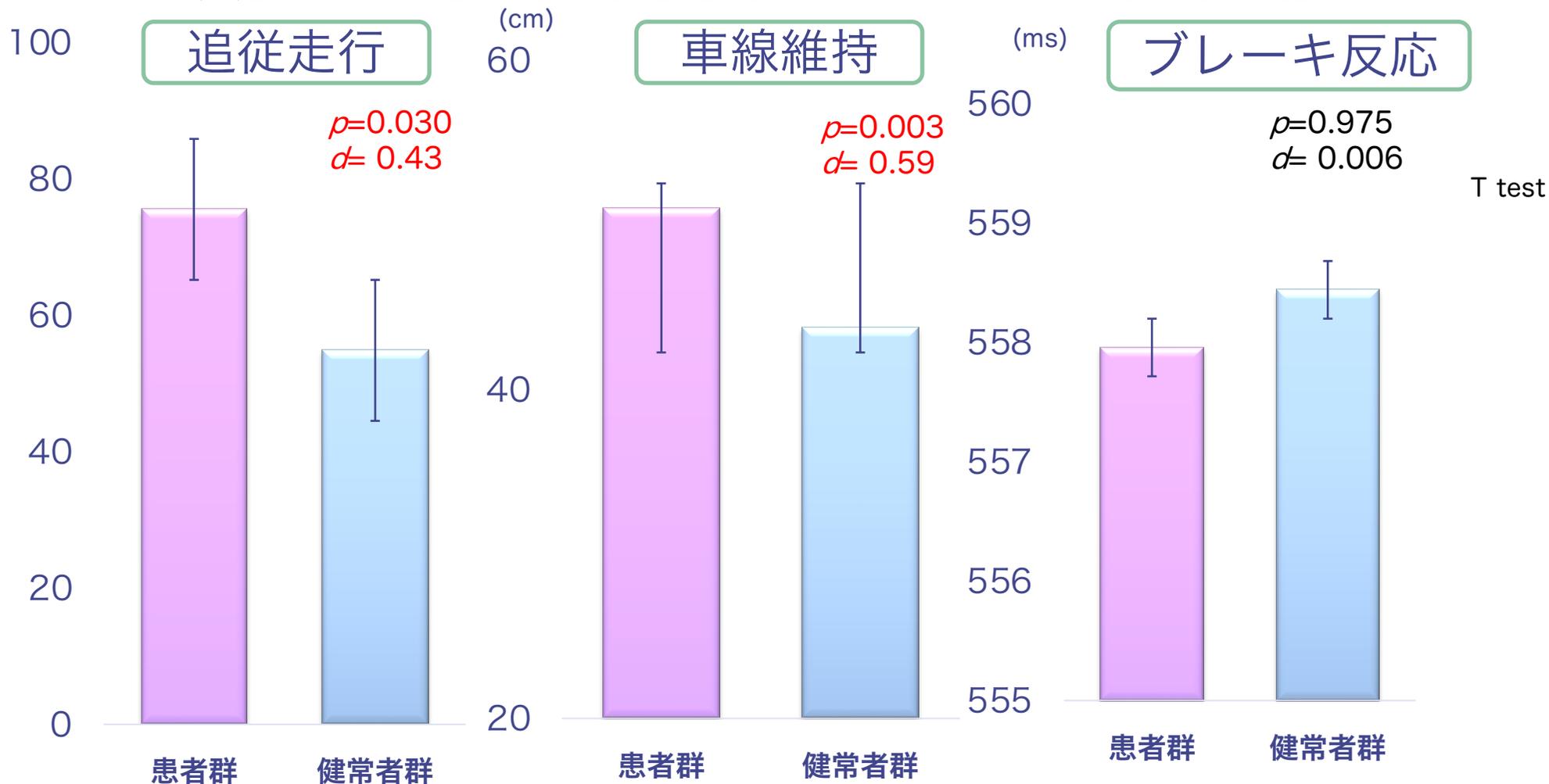
- 健常群：67名（男:女=61:6、年齢42±7）
- うつ病群：65名（男:女=59:6、年齢41±7才、HAMD=5.0±4.5、薬剤の統制無し）



- 追従走行におけるばらつきには、社会適応度、走行距離、注意機能が関与する可能性を示唆
- 処方では偏りは認められない

厚生労働省は2016年25日、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) である「ミルナシプラン」「デュロキセチン」「ベンラファキシン」の添付文書「使用上の注意」の改訂を了承。  
⇒服用中でも条件付きで自動車運転可能に

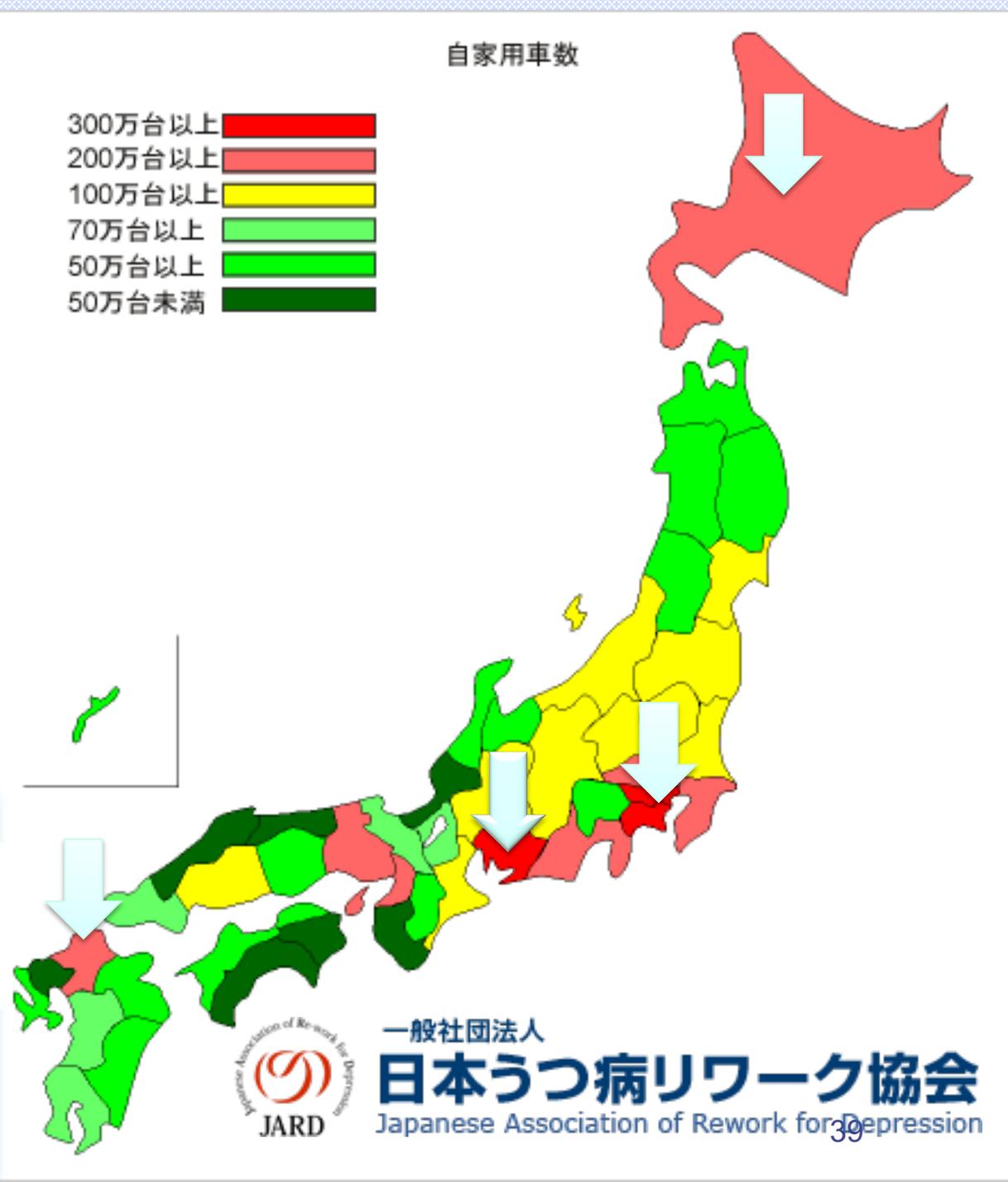
# 安定期の双極性障害患者の運転技能



寛解期にあるBPD患者群では健常群に比し、運転技能の低下がみられた。しかし、すべてのBPD患者において運転技能が低下しているとは結論付けられない。注意機能と追従走行技能には関連性が認められた

# 共同研究者

- ◆ 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学
  - ◆ 岩本邦弘、岩田麻里、宮田明美、山口亞希子、宮田聖子
- ◆ 同上未来社会創造機構：青木宏文
- ◆ 名城大学大学院薬学研究科：野田幸裕
- ◆ 中部大学生命健康科学部：野田明子
- ◆ 豊田中央研究所：江部和俊
  
- ◆ さっぽろ駅前クリニック：横山太範
- ◆ NTT東日本関東病院：秋山剛
- ◆ メディカルケア虎ノ門：五十嵐良雄
- ◆ 藤田こころケアセンター：藤田潔
- ◆ 産業医科大学：吉村令治



# ドラビングシミュレータの標準化

Iwata M et al., Psychopharmacology (Berl) 238,3 p775-786,2021

2018年度

新規シミュレータ  
の開発



文献調査から  
評価項目を設定

2018年-20年度

信頼性・妥当性  
の検証



健常成人対象  
飲酒直後  
⇒信頼性・  
妥当性確認

2021年度以降

シミュレータ  
の臨床応用



運転に影響する  
薬剤を峻別

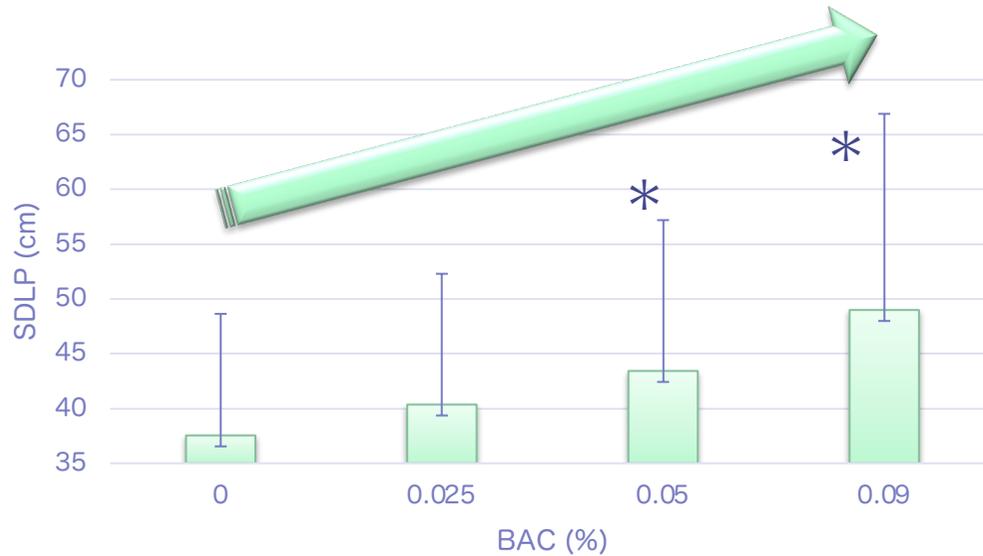


運転適性判断と  
医学的指導

治療薬が運転技能に与える影響の検討が可能に  
精神障害者の運転適性判断の指標に  
科学的証左に基づく、ノーマライゼーションの実現

# 車両の横揺れ(SDLP)と血中アルコール濃度の関係性

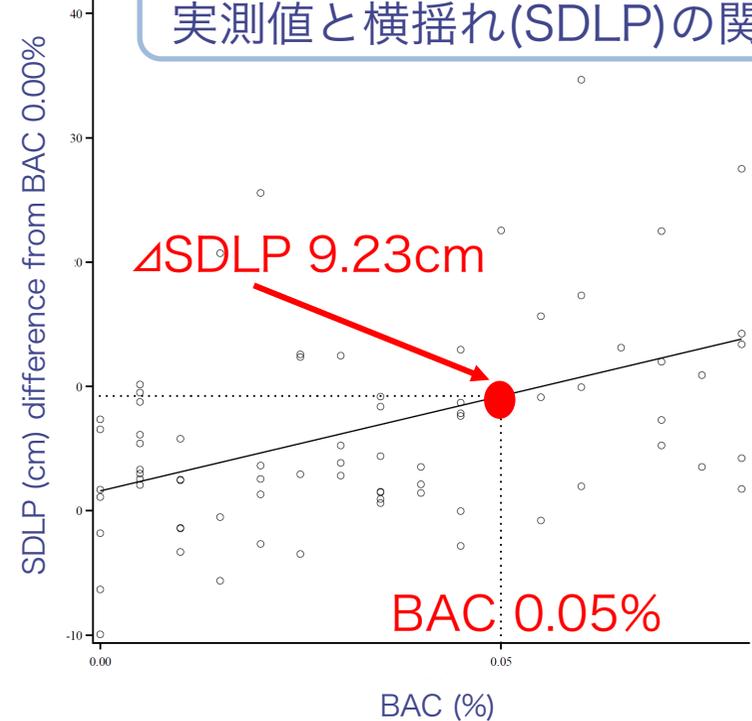
各群の横揺れ(SDLP)



\* $p < 0.001$  血中アルコール濃度0%との比較

血中アルコール濃度依存性に横揺れ(SDLP)が増加

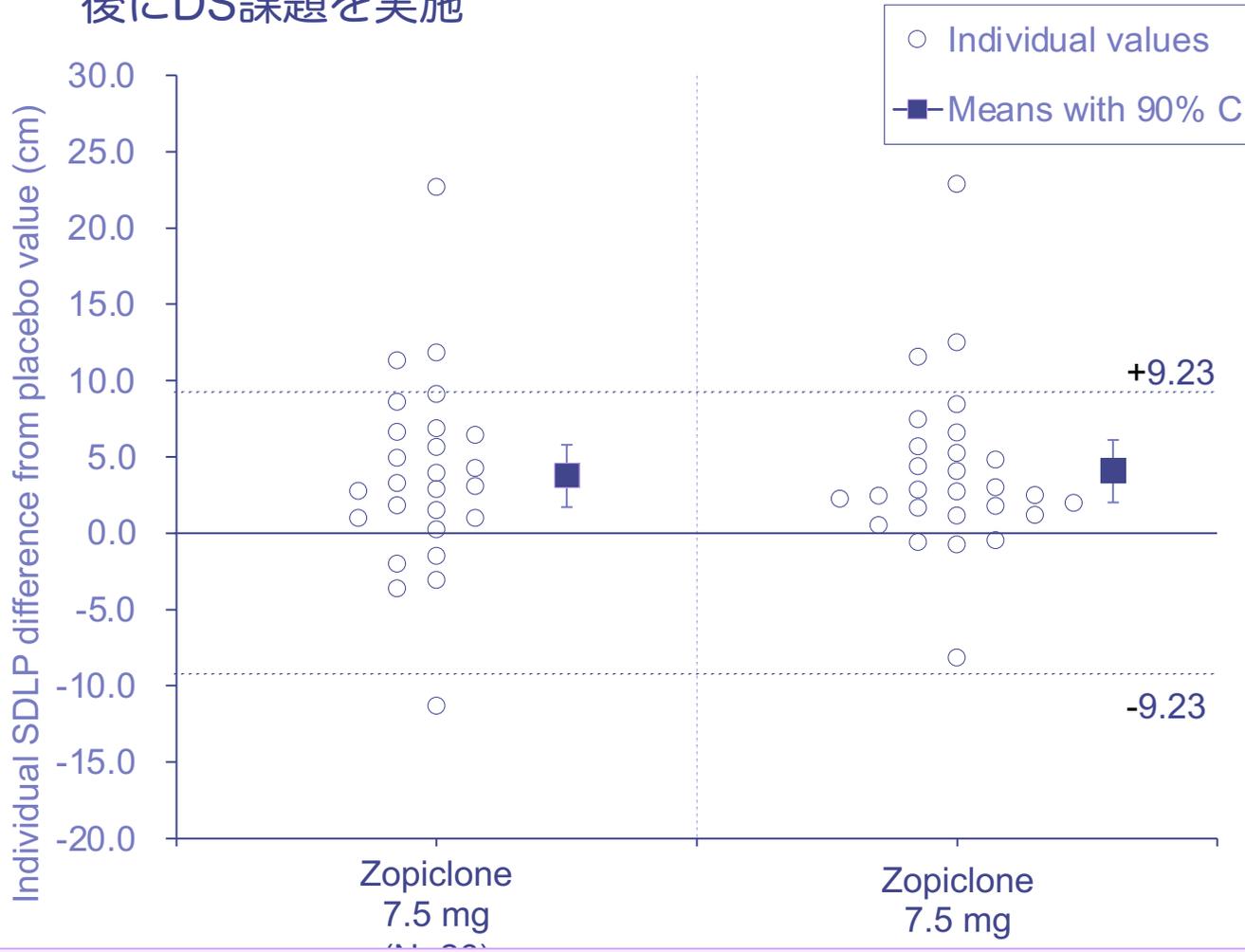
血中アルコール濃度(BAC) 実測値と横揺れ(SDLP)の関係



線形回帰分析を行った結果  
血中アルコール濃度0.05%  
= $\Delta$ SDLP 9.23cmと算出  
95% 信頼区間 (6.99, 11.47)

# DSの感度分析

- 健常男性28名を対象に、ゾピクロン7.5mgかPCBを二重盲検下に眠前投与し、服用9時間後にDS課題を実施



## ◆ AIによるモデル構築

本DSで測定された健常者の飲酒運転データに基評づき、統合失調症患者の自動車運転適性評価系の構築



藤原幸一

本DSはゾピクロンが与える影響を検出可能

# 運転技能を支える3要因

視覚  
VISION

認知機能  
COGNITION

運動機能  
MOTOR  
FUNCTION

いずれも脳機能が関与

視覚を支える視線は、認知に基づく標的選択から眼球運動により生じ、脳内制御機構が明確化

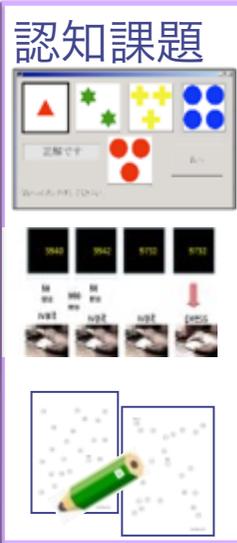
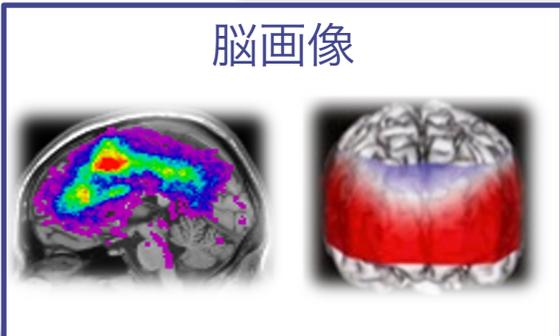


# 脳の個人特性を踏まえた運転技能の理解

- 精神疾患による脳形態・脳活動変化と運転技能の関連を明確化
- 精神科の治療薬・睡眠が運転技能・脳活動変化に与える影響を明確化

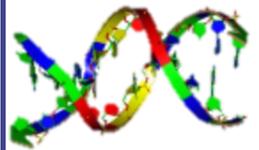


対象: 健常者 (若年と高齢)、精神疾患患者



無拘束  
睡眠モニタ

血中ストレス物質  
遺伝子解析



個人差の大きい指標の特徴分析

添付文書記載の適切な変更  
精神疾患患者の自動車運転指針  
交通事故防止：運転支援、危険運転の予測

「向精神薬が自動車の運転技能に及ぼす影響の評価方法に関するガイドライン」作成中

# 本日の講演内容

- ◆ 葛藤の二次的露呈：精神疾患合併妊産婦のサポート
- ◆ 精神疾患及び向精神薬服薬と自動車運転技能
- ◆ ゲノム解析を起点とした病態解明・創薬



# 本日の講演内容

- ◆ 精神疾患を合併する妊産婦のサポート
- ◆ 精神疾患及び向精神薬服薬と自動車運転技能
- ◆ ゲノム解析を起点とした病態解明・創薬



# 当事者・ご家族を対象とした精神医学の研究に関する調査 現時点(930 回答:390当事者&519 家族)の結果 : 研究への期待トップTop2

病気の原因や、病気の仕組みを明らかにする

新しい治療法の開発



- ◆ 精神神経学雑誌: 夏苅郁子: 石塚論文『「遺伝」を継承と多様性で語る精神科医療に』を読んで 一当事者・家族の立場から補足すること一. 122 509-513, 2020
- ◆ 「100人の理解者・支援者よりも、母を治してくれる 1錠の薬が欲しい」が、当事者・家族としての本当の願いであった
- ◆ 原因が分からない病気ゆえに、精神疾患への偏見は解消されていない

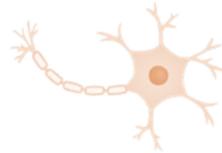
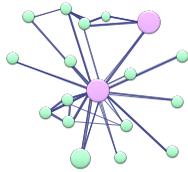
**当事者・家族は「創薬」への期待を諦めるわけにはいきません!**

# ゲノム情報を起点とした精神疾患の病態解明

①ゲノム変異の統合失調症(SCZ)・双極性障害(BPD)・自閉スペクトラム症(ASD)等精神疾患横断的な発症への関与の解明

② ゲノムデータに基づく病態パスウェイ解析

③ 発症関連ゲノム変異を有する患者の表現型の解析



エフェクトサイズの大きなゲノム変異

分子パスウェイ

細胞

神経回路

脳

精神症状

④ゲノム変異を有する患者由来iPS細胞の解析



⑤ゲノム変異に基づく遺伝子改変マウスの解析

分子・細胞・神経回路・脳・個体の各階層で生じる表現型・機能異常を同定

多階層的・包括的な病態解明

病態に基づく層別化・治療法の開発

# 研究実施体制

ヒト脳組織  
リソースチーム

試料共有

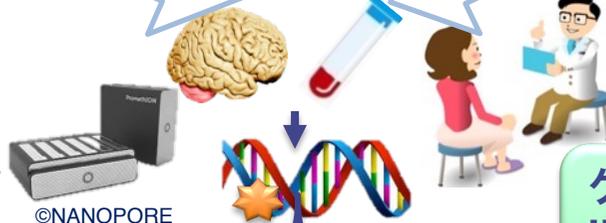
国内外ゲノム・表現型  
コンソーシアム



荻

尾崎

シーケンス  
技術協力



ゲノム解析  
iPS細胞・  
モデルマウス解析

名古屋大学

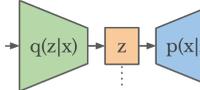
連携

連携

データ

神経回路病態解析

データ

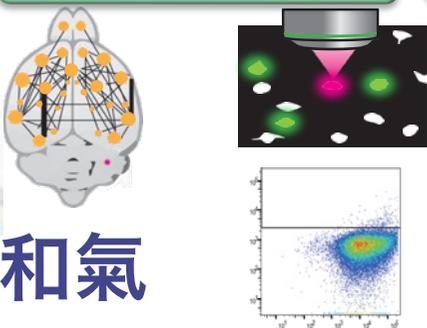


データ

分子病態解析・  
治療標的最適化

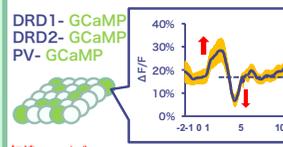
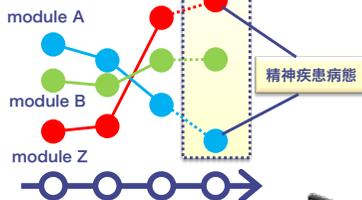


和氣



島村

数理解析



山田



製薬・AI  
関連企業

情報交換

メディカルAI人材養成産学協働拠点  
卓越大学院プログラム:情報・生命医科学コンボリューション on グローカルアライアンス

データ科学者育成

# 脳とこころの研究センターを介した連携

## 学内連携



糖鎖生命コアとの連携  
: コホート試料の活用

生命コアの理解  
「神経」が標的



人材育成プログラムとの連携  
: 産学連携を基盤



卓越大学院



AI医療人材育成

C-HIT・MIUとの連携  
: 患者コホートの拡充⇒産学連携推進

医療健康データ統合研究教育拠点  
Center for Healthcare Information Technology (C-HIT)



理学研究科  
ニューロサイエンス研究センターとの連携  
: 多階層データの解析



## 地域連携



岐阜大 木塚

岩田、齋藤、鍋島



藤田医大



名城大

野田



愛知学院大

栗田、夏目



名古屋大

野田



中部大



服部、桑  
山川

永田、中山

吉田、兼本

江部



名市大



発達障害研



愛知医大



豊田中研

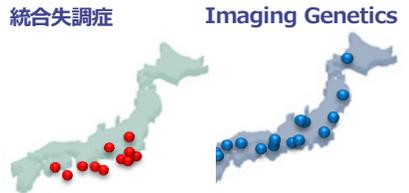


生理研

## 国内・国際連携

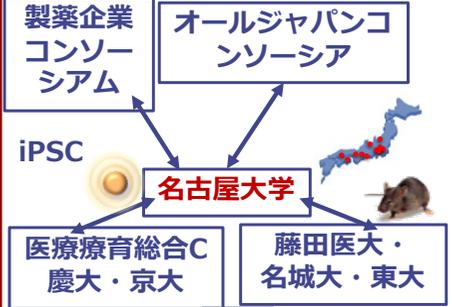
### 精神疾患コホート研究

統合失調症ゲノム(3,000)、Imaging Genetics (2,500)、自閉スペクトラム症ゲノム(1,500)、双極性障害ゲノム(3,000)オールジャパンコンソーシアム  
: 臨床データ、ゲノムDNA、不死化細胞、iPSC、末梢血等収集



統合失調症 Imaging Genetics  
Biol Psychiatry 2017, Psychol Med 2018, Brain 2019, Mol Psychiatry 2018, 2020, Mol Autism 2021

### 統合失調症・自閉スペクトラム症の病態解明と治療法開発



新規治療候補 創出:特許取得  
Science 2013, Mol Psychiatry 2017, Cell Rep 2018, Neuropsychopharmacology 2019, EBioMedicine 2021

### 精神疾患国際共同コンソーシアム

自閉スペクトラム症ゲノム解析  
双極性障害ゲノム解析  
統合失調症ゲノム解析  
精神疾患脳MRI解析



Nature 2014, Lancet 2016, Nat Neurosci 2017, JAMA Psychiatry 2018, Cell 2020, Mol Psychiatry 2016,2020

# 統合失調症(SCZ)・双極性障害(BPD)・自閉スペクトラム症(ASD)のゲノムコピー数変異(CNV)解析結果から病態解明・診断治療法開発へ

- 全国共同のSCZ, BPD, ASDのゲノム解析 (ゲノムコピー数変異: CNV)
  - SCZ: 2,637例
  - ASD: 1,142例
  - BP: 1,818例
  - 健常者: 2,700例



病的CNV:  
 SCZ 288個  
 ASD 108個(65%はSCZと共通)  
 BPD 113個(78%はSCZと共通)

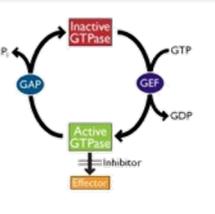
- SCZ, BPD, ASDに病的CNV同定
  - 1q21.1欠失; 22q11.2欠失; 47,XXX ; 47,XXYとSCZ、22q11.2重複とASD、PCDH15欠失,ASTN2欠失とBPの有意な関連
  - 治療抵抗性 (SCZ) 及び知的能力障害 (SCZ, ASD) と関連
- ゲノム医療(診断・評価)の実装
  - 22q11.2欠失, 3q29欠失は *de novo*、ライフステージに依拠した多臓器疾患リスクを踏まえて遺伝カウンセリング



- In silico*解析によりSCZ, BPD, ASD共通病態パスウェイ同定



シナプス

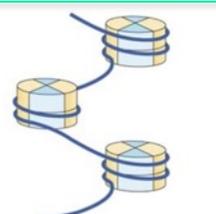


低分子量GTPaseシグナル



ゲノム安定性

:SCZ, ASD共通



クロマチンリモデリング

:SCZ, BPD, ASD共通

- 22q11.2欠失等に基づくモデルから病態解明・創薬



病的CNV



CNVを持つ患者からiPS細胞樹立



神経系細胞解析



CNVを模したモデル動物作製

行動・脳解析





病態明確化

創薬候補物質

(Mol Psychiatry, 2017; Cell Rep, 2018)

(eNeuro 2019; Transl Psychiatry, 2020; EBioMedicine, 2021; Mol Brain 2021)

# The Genain Quadruplets



Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior Second Edition 2013

Jerrold S. Meyer and, Linda F. Quenzer

<http://sites.sinauer.com/psychopharm2e/webbox20.03.html>

© The Genain quadruplets

- ◆ 一例報告のこと:笠原嘉,心と社会 122,36(4) 2005
- ◆ NIMHにちなみ、Nora(N)、Iris(I)、Myra(M)、Hester(H) と仮称された一卵性の四人の女兒は16歳から24歳と発病時期こそ違え、全員が統合失調症と診断される状態にいたった。
- ◆ しかしその病像、経過は四人で違った。このすこぶる稀有な、教えられるところの多いケースについて、米国人は1960年以来十年毎くらいに定期的にケース報告を行ってきている。
- ◆ その結論は(Schizophr Bull 26,3 p699-708,2000)、今回の神経心理学的テスト結果は全般的に安定もしくは好転しており、この病気の認知的な症状が必ずしも進行性のものでない、という仮説を支持する、とある。
- ◆ 人間の「全体」がかかわる統合失調症などの追究には、大きな数の統計と同じくらいに、一例二例のケース報告が大切だと思う。

# 精神疾患横断的な稀なCNVの臨床成果

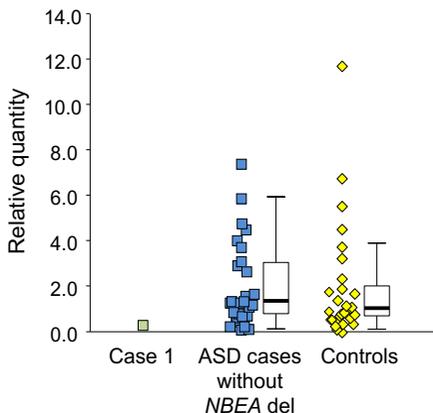
Kato H et al., Psychiatry Clin Neurosci, in press

Neurobeachin 遺伝子 (NBEA) 欠失を有し、ASD, OCD, ED, IDを呈する症例の家系解析・臨床像との関係を検討

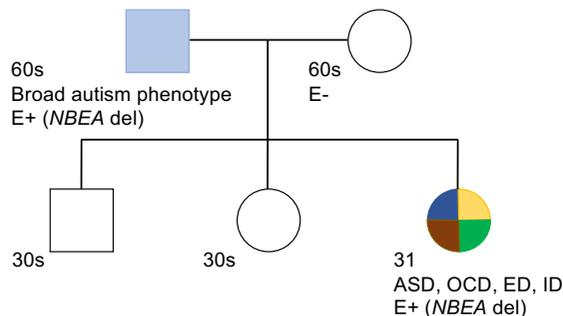
a 447-kb deletion spanning exons 11-41 of NBEA



NBEA mRNAの発現量が対照群(N=29)の15パーセント以下に減少



欠失は父(ASD傾向)由来



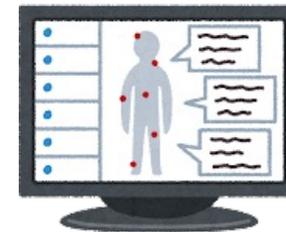
複数回過食エピソード、オランザピンで急激体重増加⇒ NBEA欠失患者は、慎重な薬剤選択や体重モニタリングが重要

Hayashi Y et al., Psychiatry Clin Neurosci in press

4例の16p11.2重複患者を同定

統合失調症 統合失調症 ASD ASD

16p11.2重複を有する患者の臨床データを調査



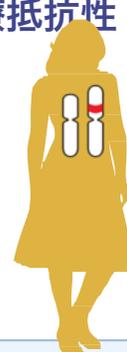
• ADHD  
• 統合失調症  
治療抵抗性

• 統合失調症  
治療抵抗性

• ASD  
• ADHD

• ASD  
• ADHD  
• BP

幻覚症状



16p11.2重複

- 多様な精神症状/ライフステージで変化⇒診断名も多様
- 治療抵抗性との関連

# 臨床遺伝専門医(全1651名)中の精神科医 : 2022年3月13日



長崎1名



京都1名

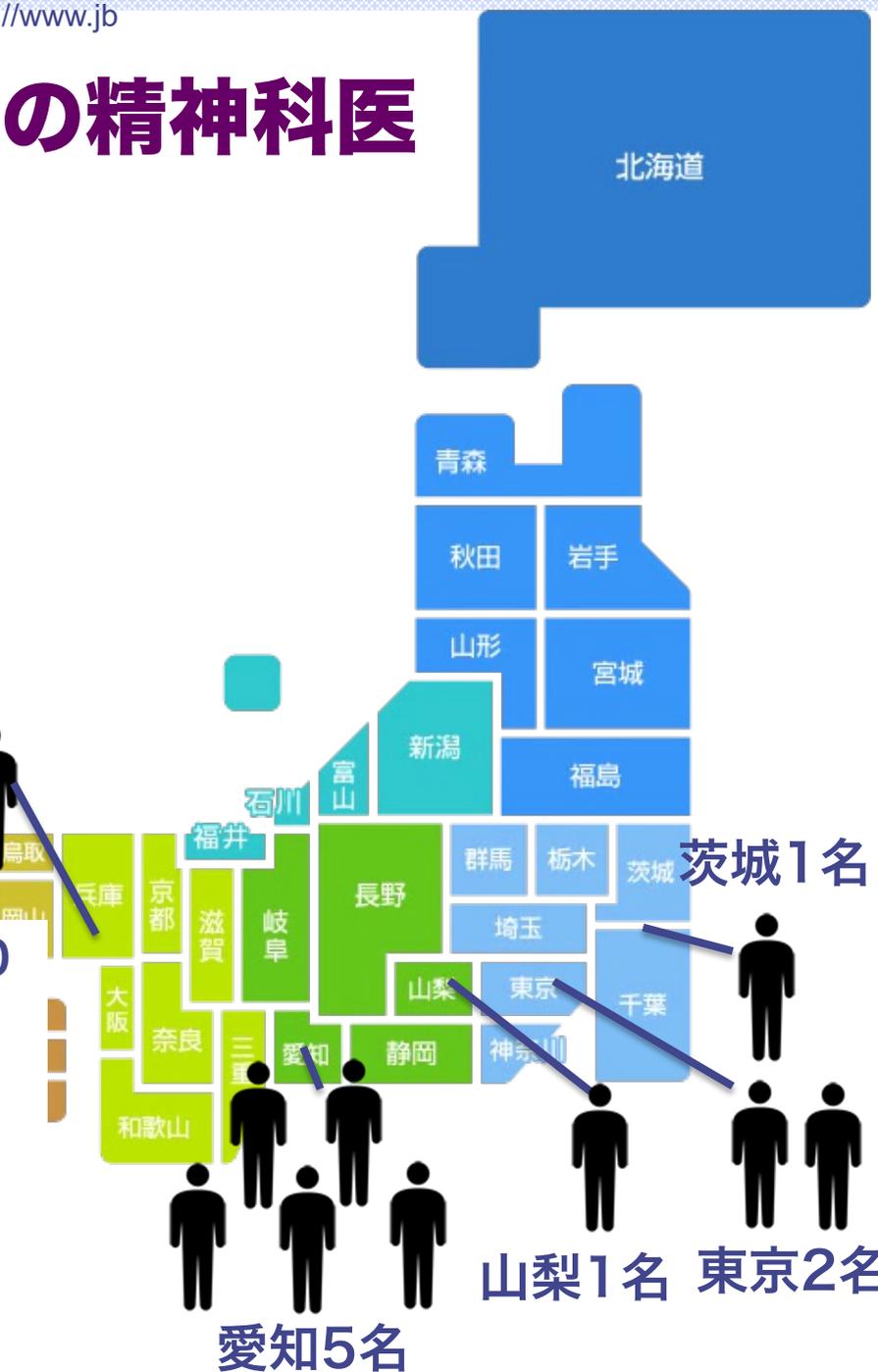


茨城1名



◆ 精神神経学雑誌: 夏苺郁子122 509-513, 2020

◆ 本当に精神科医療を変えるなら、「いかにして遺伝を語れる臨床医を増やしていくのか？」を考えなくては、当事者・家族は真の恩恵にはあずかれない



# 22q11.2欠失はライフステージ依存的に多様な精神神経疾患と多様な疾患のリスク

Nat Rev Dis Primers 1,p15071,2015  
Am J Psychiatry 171,6 p627-39,2014

小さい頃からいろいろな精神症状が出ることもあるので継続的に相談に乗って欲しい・・・  
病勢の進行を食い止める方法を！



◆ 睡眠時無呼吸症候群

◆ 不安症

◆ てんかん

◆ ADHD

◆ 自閉スペクトラム症

◆ 知的能力障害

● 多臓器の先天性疾患



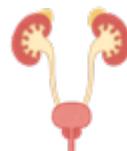
先天性心疾患

50-75%



口唇口蓋裂

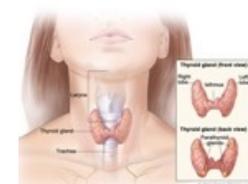
30-50%



腎・尿路  
奇形  
40%



胸腺低形成・  
免疫不全  
40%



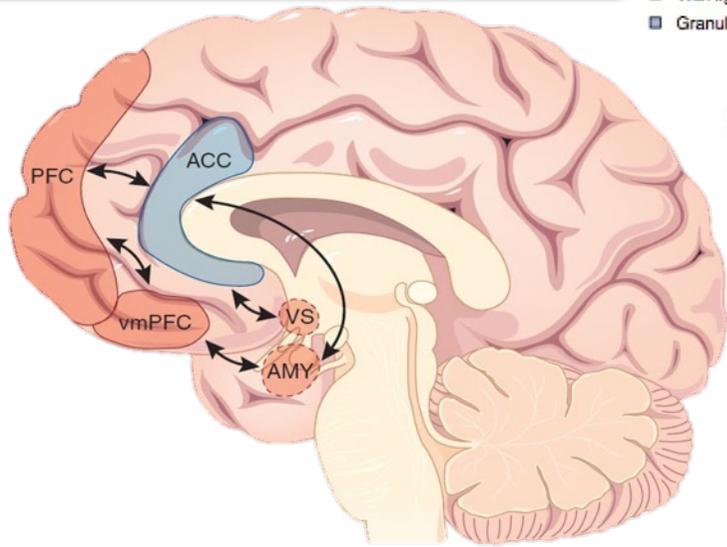
甲状腺  
機能異常  
25%



©2012 Terese Winslow LLC

# 精神疾患では、対人関係の問題が切っ掛けになり、 対人関係の障害が生じる 齧歯類ではなく霊長類が必要

## 対人関係処理の神経回路

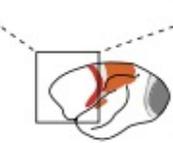
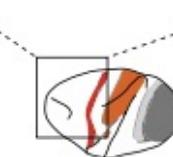
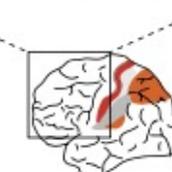
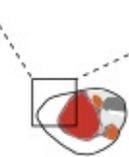
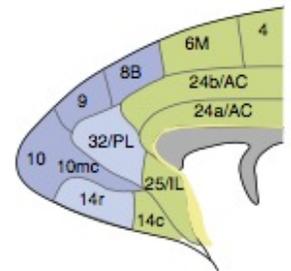
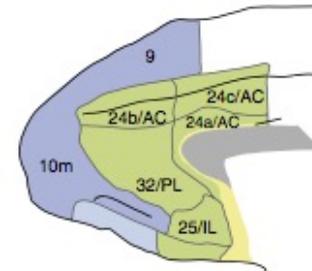
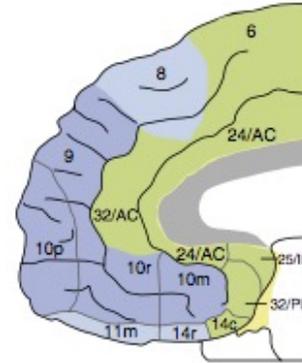
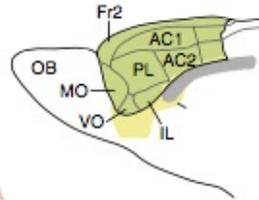


Medial frontal cortex map

- Allocortex
- Agranular cortex
- Dysgranular cortex
- Thin lightly granular cortex
- Granular homotypical cortex

Cortical fields

- S1
- S2
- PPC
- V1
- V2
- A1

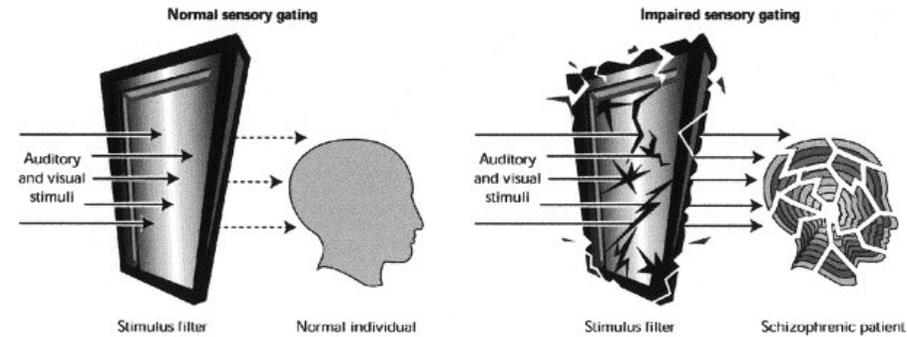


皆さんに申し訳ない。  
消えて無くなったほうが...

## 前頭皮質“顆粒細胞層”

# 統合失調症とASDに共通の感覚情報フィルタリング障害

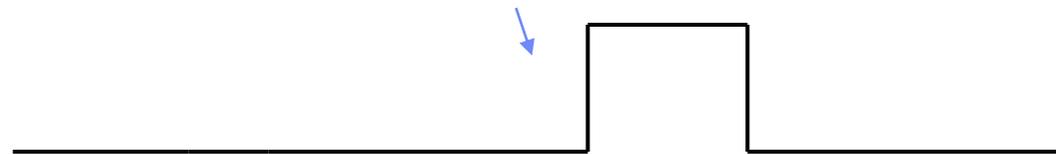
- ◆ 統合失調症とASDに共通の知見：情報処理・注意、感覚情報のフィルタリングorゲーティングの障害 (Biol Psychiatry 61,4 p482-6,2007)
- ◆ フィルタリングorゲーティングの機構は、環境情報の中から必要な刺激へ選択的に注意を払い、反復的な、または些細な情報を無視するため必要
- ◆ このゲーティング機能は、プレパルス抑制 (PPI) を使用して評価可能



大きな音刺激の反応のみ



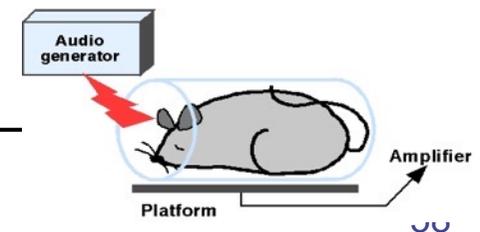
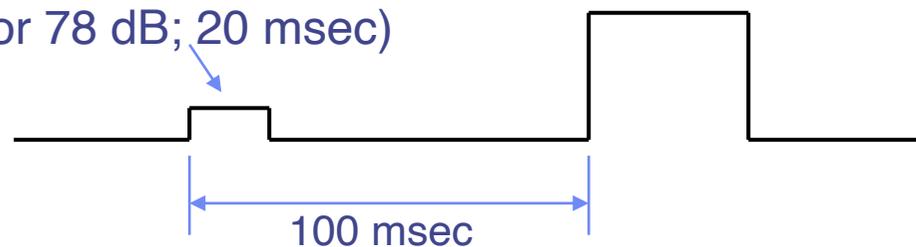
音刺激  
(100, 105, 110 or 120 dB; 40 msec)



おどろきの反応

先に音刺激をしておく  
(74 or 78 dB; 20 msec)

先の音刺激 + 大きな音刺激

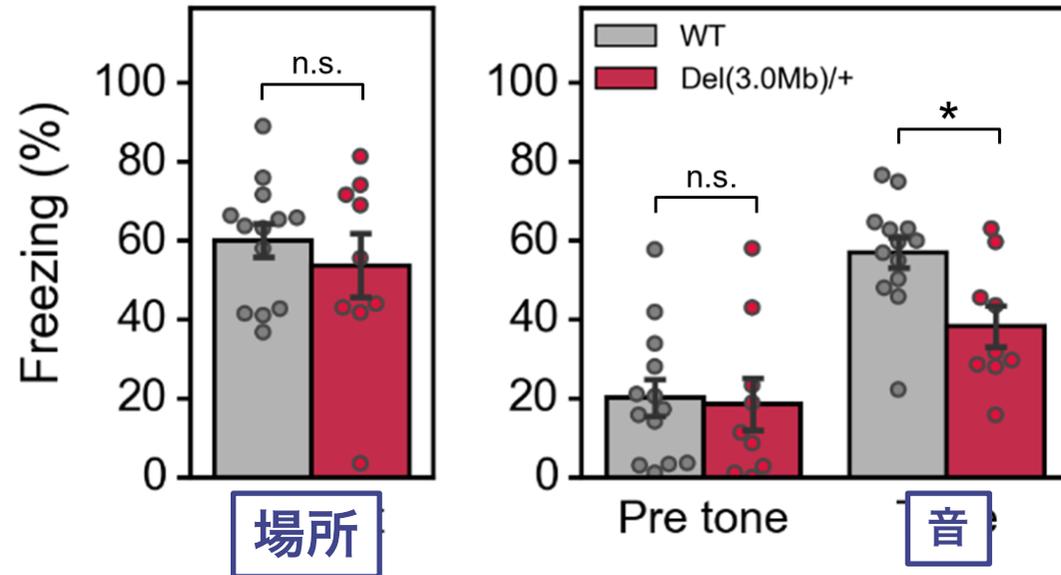
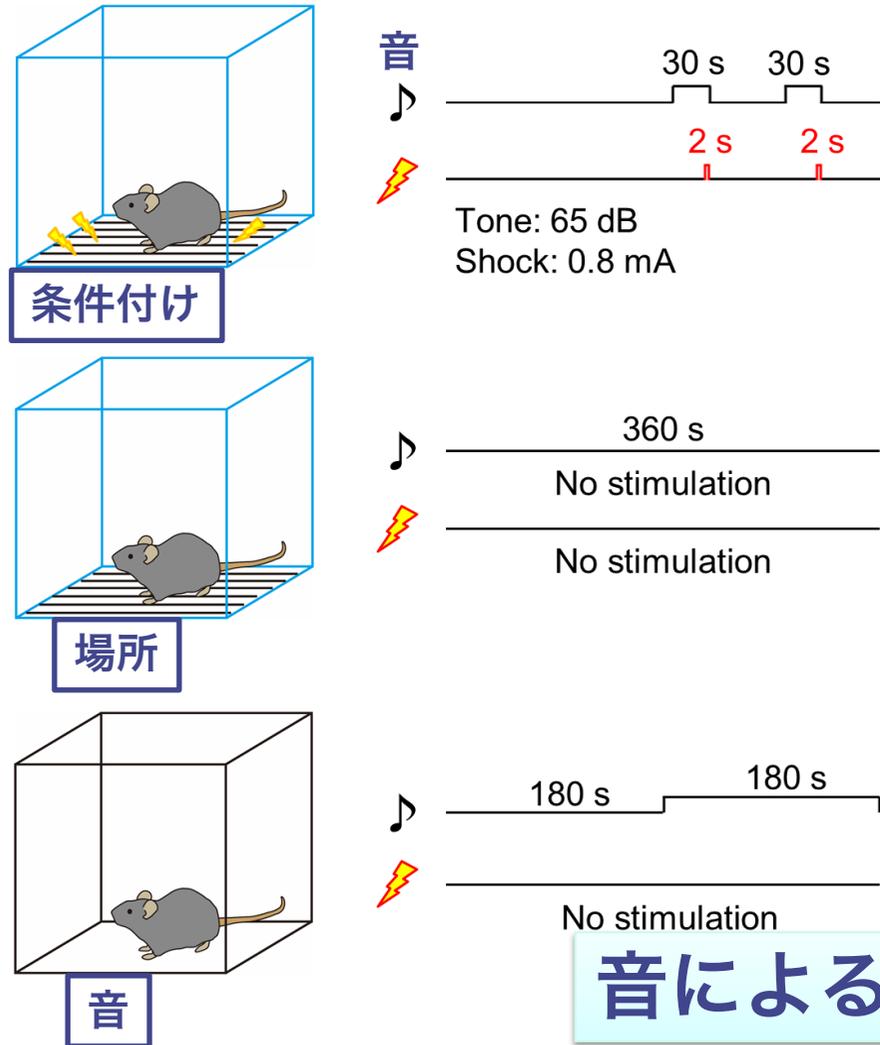




# 22q11.3Del(3.0Mb)/+マウスの行動試験 結果 (WTとの比較)

評価指標	結果
活動量	有意差なし
探索行動	減少
不安様傾向	有意差なし
社会性行動	有意差なし
社会記憶：新奇個体との接触行動が減少	低下
文脈記憶	有意差なし
手続き記憶(tone)：恐怖条件付け記憶学習試験	低下
感覚情報処理能力(プレパルス抑制:PPI)	低下
認知作業記憶、実行機能	課題成績の向上
行動の柔軟性	有意差なし

# 手続き記憶(tone)の評価 : 恐怖条件付け記憶学習試験

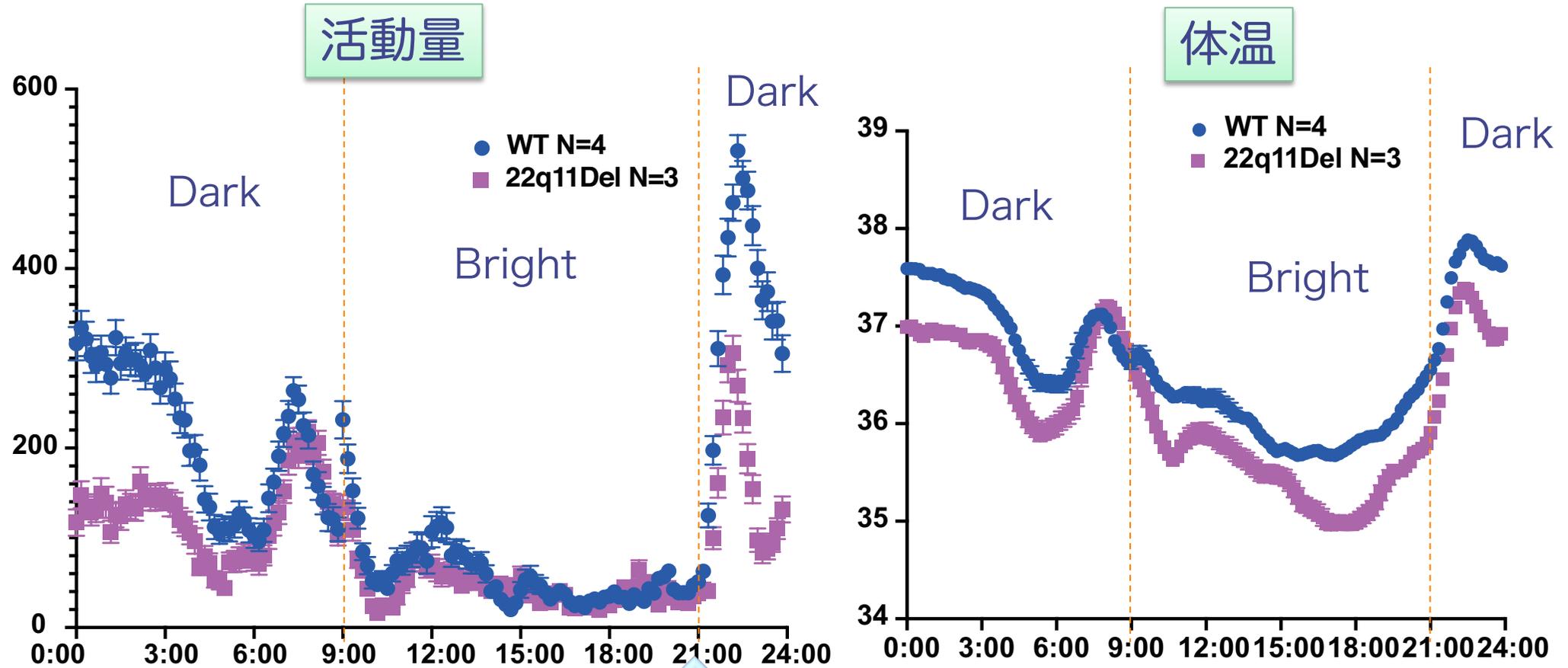


Data are expressed as the mean ± SEM.  
WT, n = 13; Del(3.0Mb)/+, n = 9.  
\*p < 0.05. n.s., not significant.

音による条件付け記憶学習が悪い

# 22q11.2欠失マウスの行動量・体温の日内変化

## 暗期も活動量が低く、体温も総じて低い

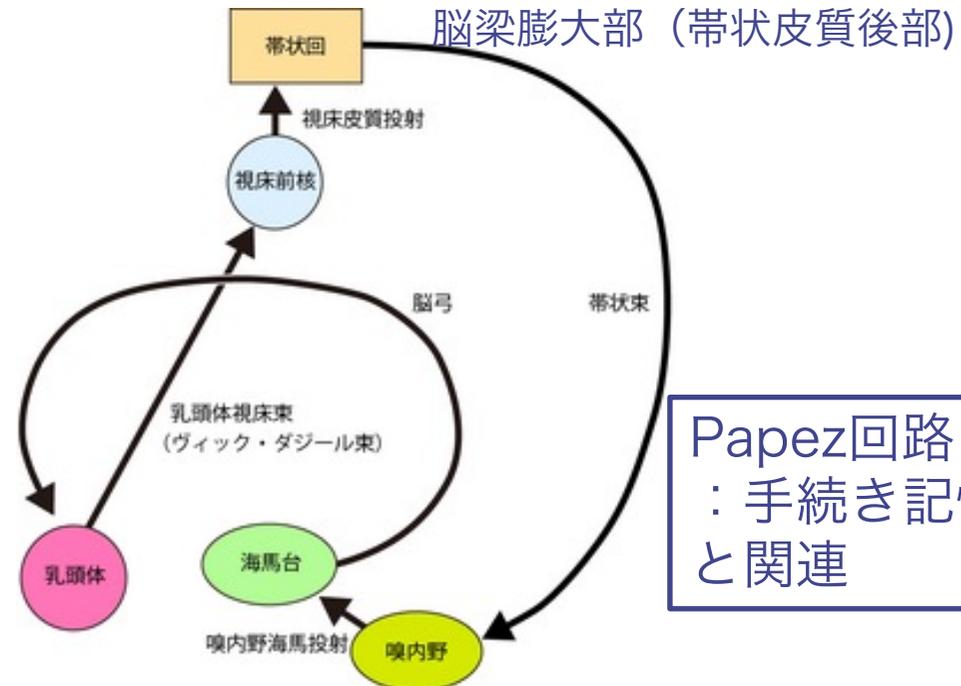
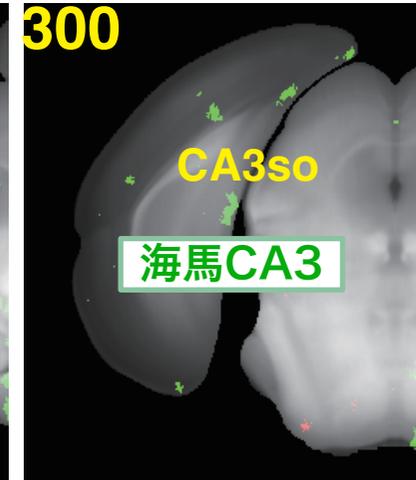
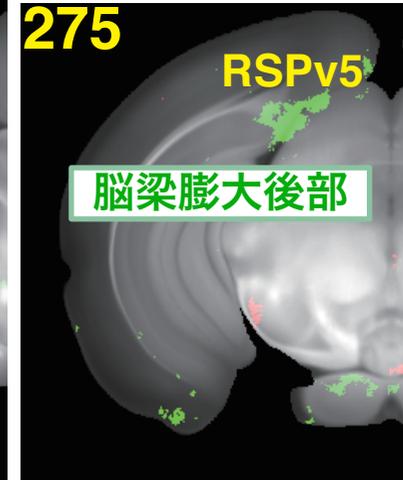
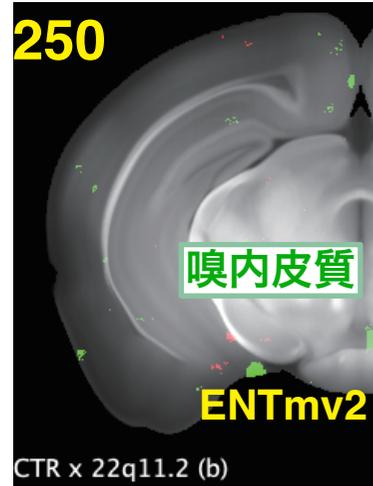


暗期開始時（消灯前後）に立ち上がりが悪い

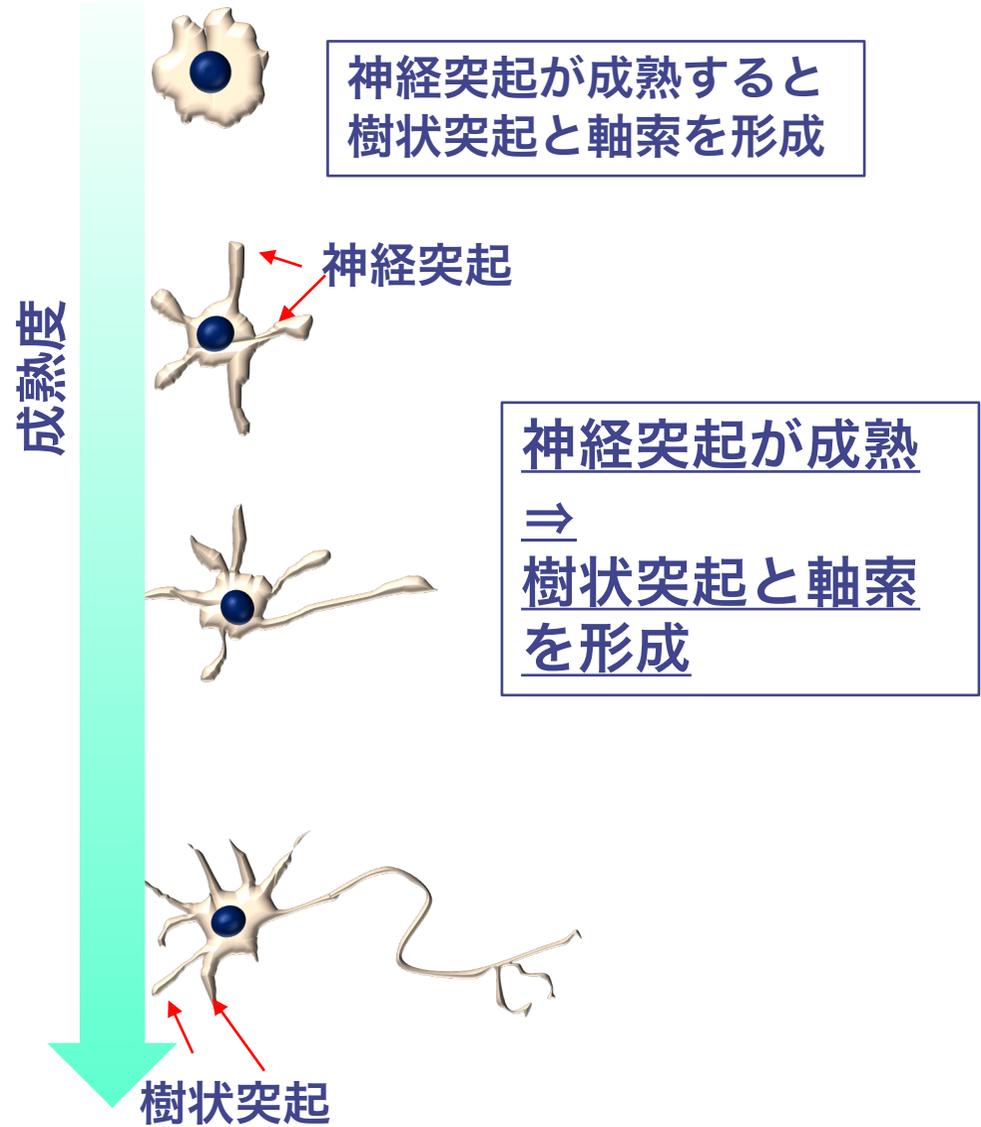
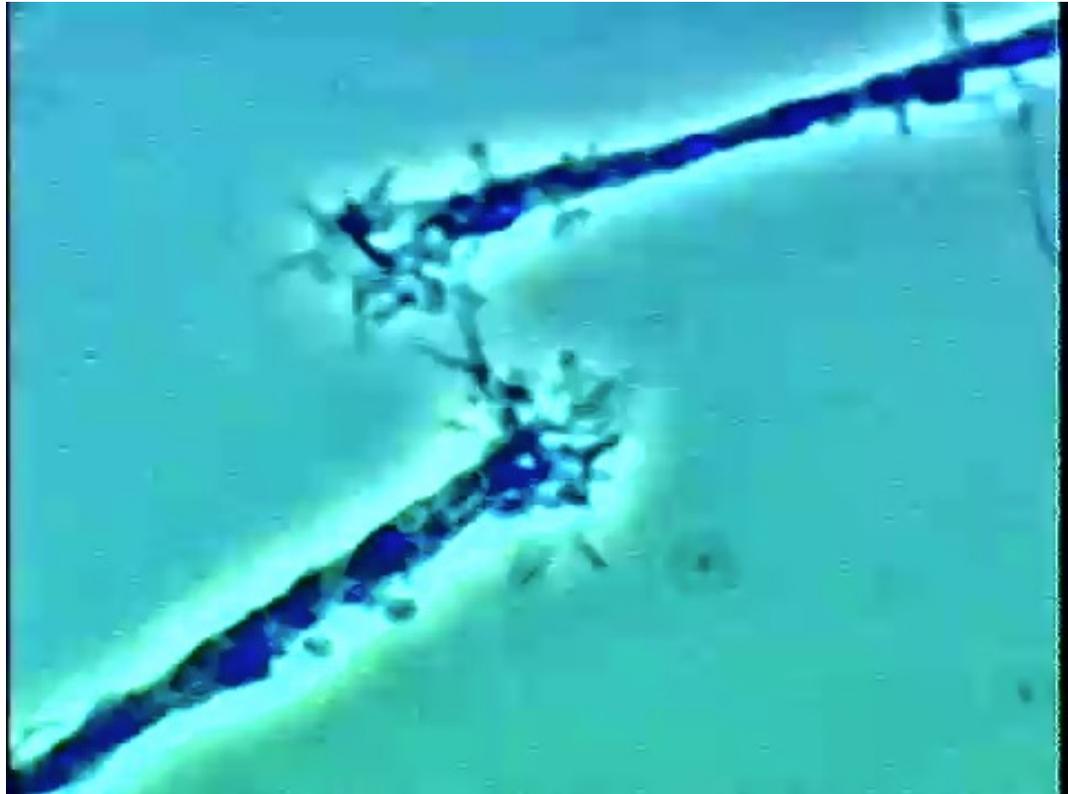
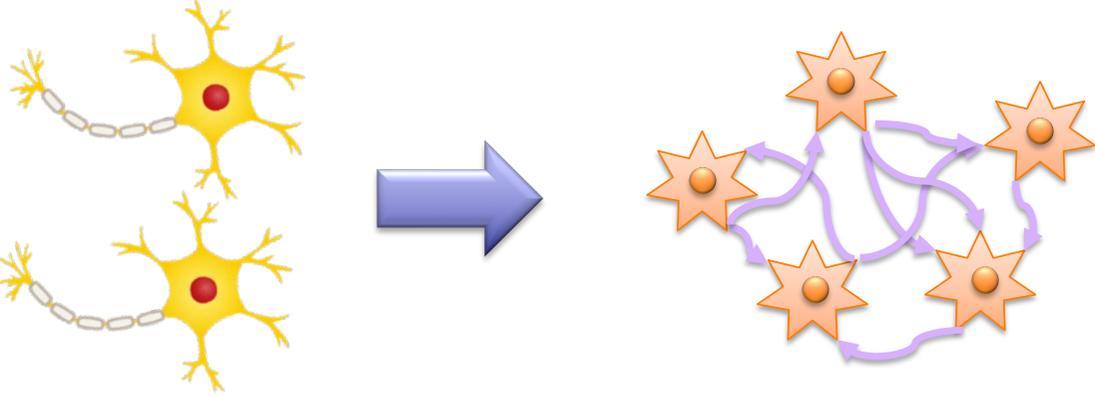
暗期早期—22:00での最初期遺伝子,C-Fos(細胞への刺激に応答して速やかに発現が誘導される遺伝子)を全脳で検討

# 22q11.2欠失モデルマウス脳は多くの部位で相対的c-fos発現量が低下 (緑) : 夜10時-活動期のサンプリング)

三次元像:

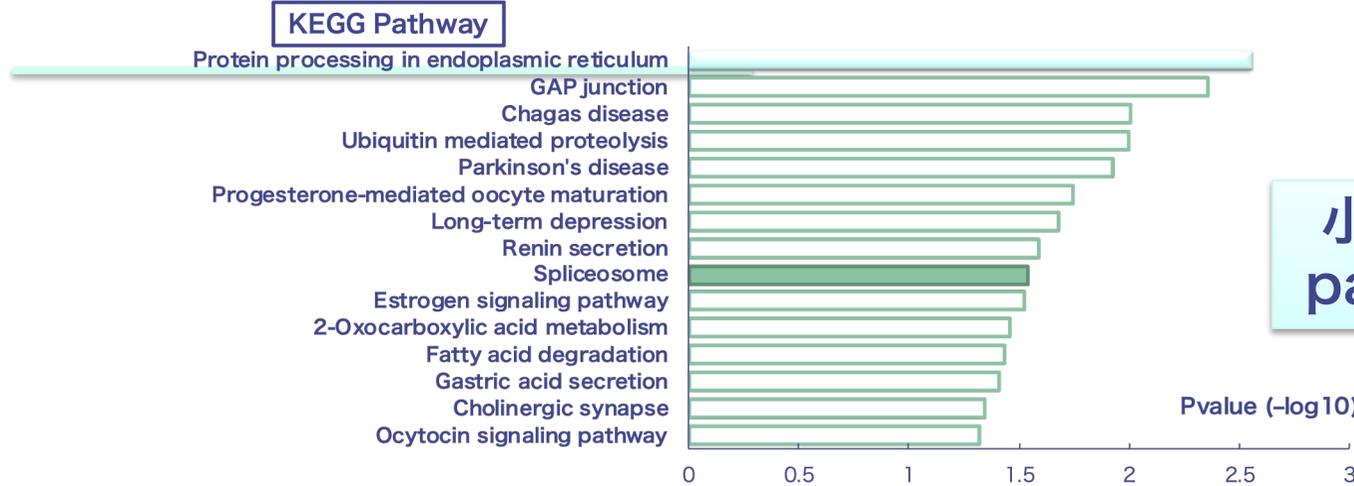


# 神経細胞の成熟から神経回路形成



# 22q11.2DS患者iPS細胞由来ドパミン(DA)神経細胞の分子病態解析

## 22q11.2DS患者DA神経細胞プロテオーム解析

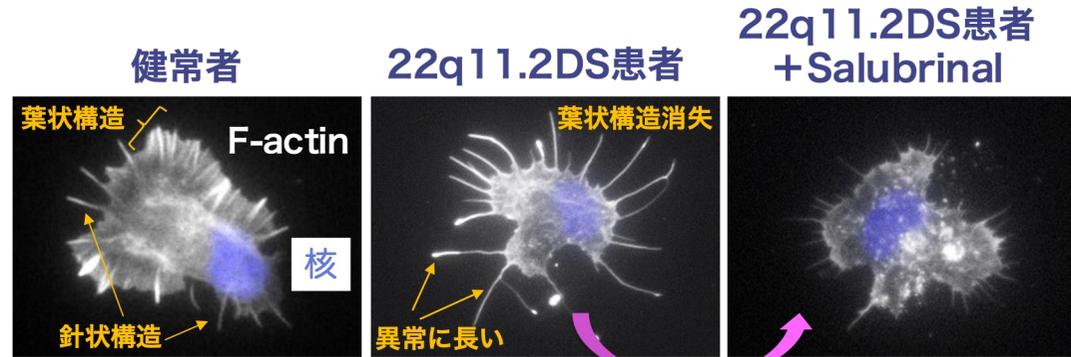
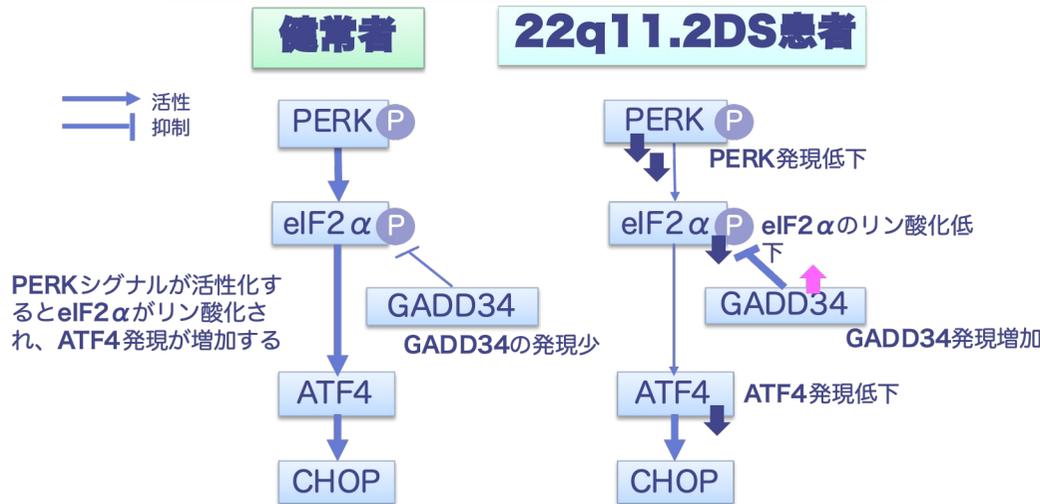


Control vs 22DSで  
P<0.05, FC>10である  
タンパク質  
→KEGG pathway解析

小胞体ストレス応答に関わる  
pathwayが最も有意にヒット

PERKタンパク質の発現低下  
+その下流シグナルの低下

F-アクチン動態異常（葉状構造が消失して  
針状構造が長い）  
PERKの活性化により改善が認められた

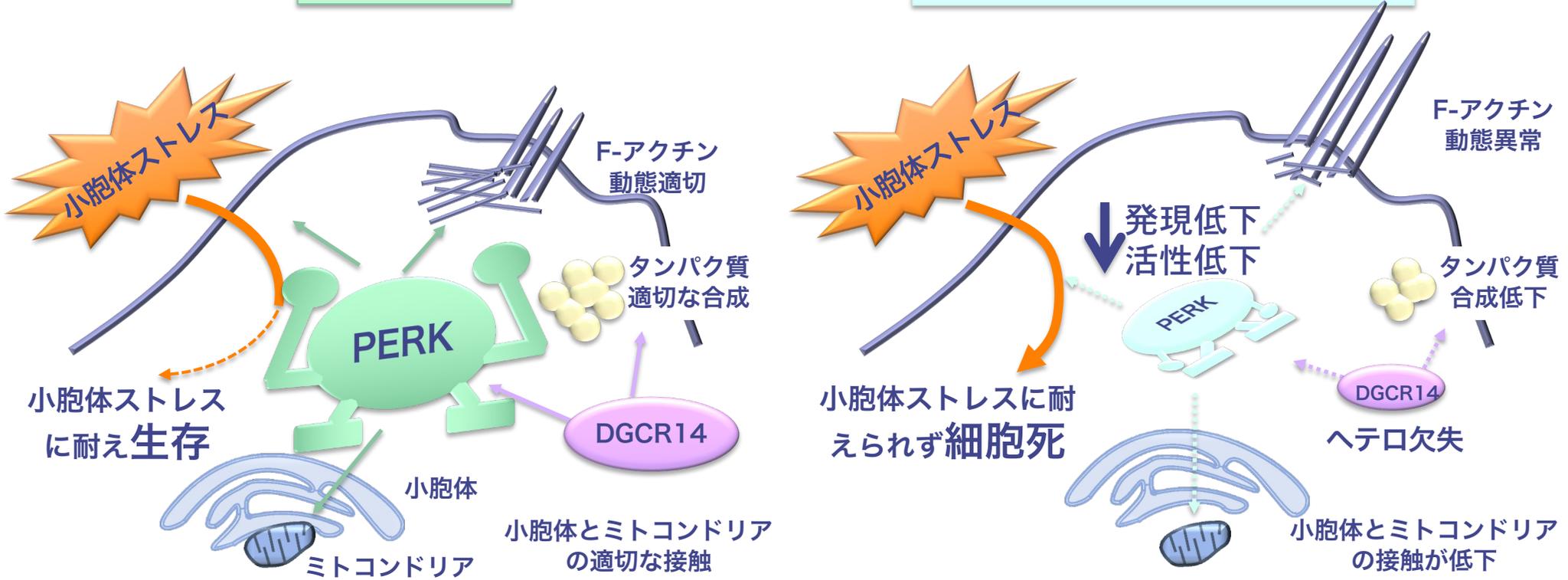


PERK活性化剤 (Salubrinal) 添加⇒健康者と似た状態に改善

# Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)の障害が、22q11.2欠失患者由来中脳ドーパミン作動性ニューロンの脆弱性の原因

健常者

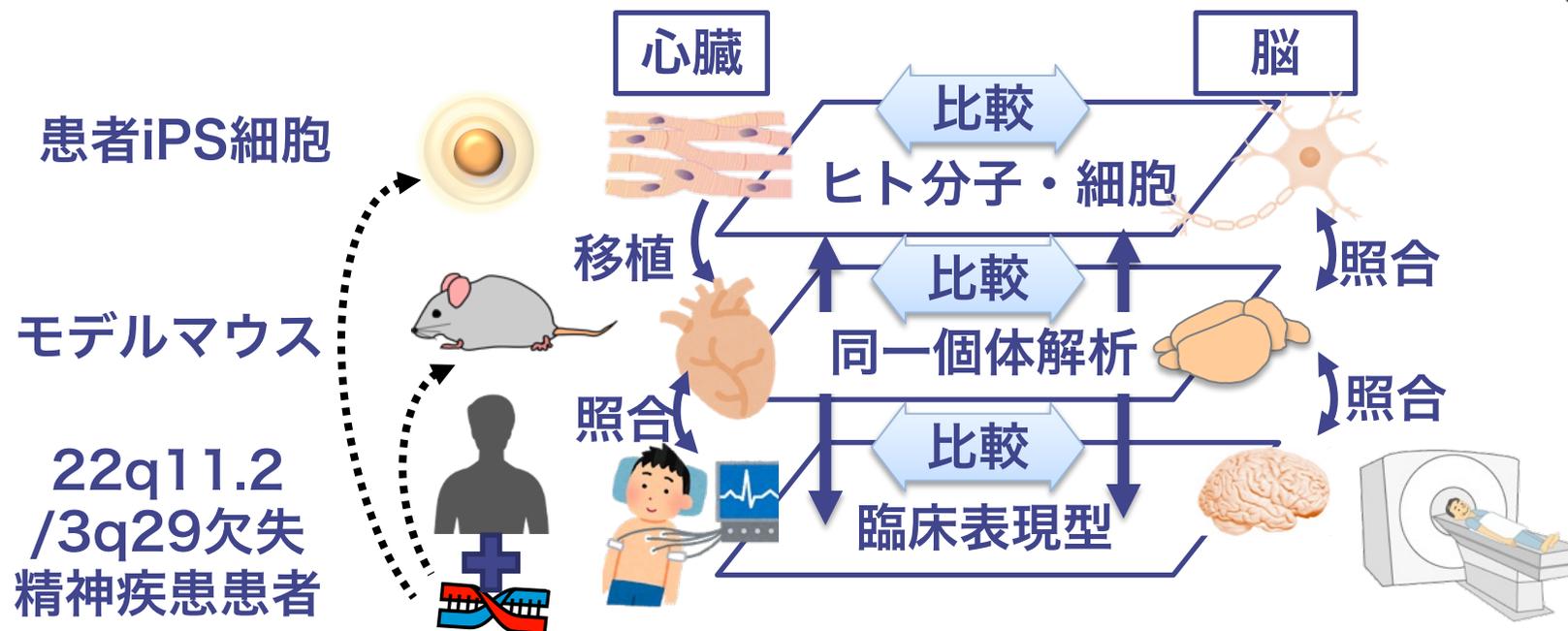
22q11.2DS患者



PERK機能が低下⇒ストレスに脆弱

PERK病態に即した治療薬開発

# 心臓病態を踏まえた精神疾患の 脳病態解明



22q11.2/3q29欠失を起点とした多層的解析による  
心臓病態を踏まえた精神疾患の病態理解

精神疾患患者の心身両面における健康寿命延伸

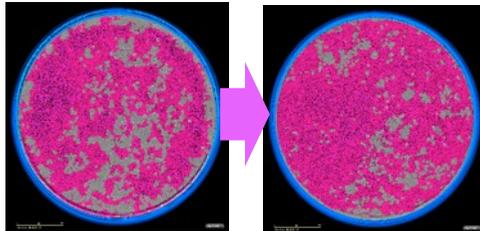
# iPS細胞誘導心筋細胞の生存率

## 心筋細胞分化誘導

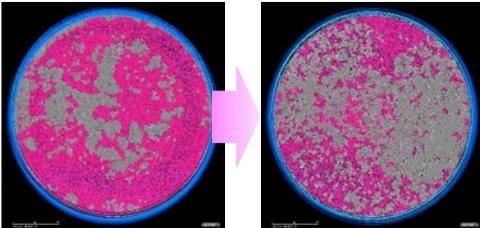
誘導直後

6日後

健常者



22q11.2  
欠失患者



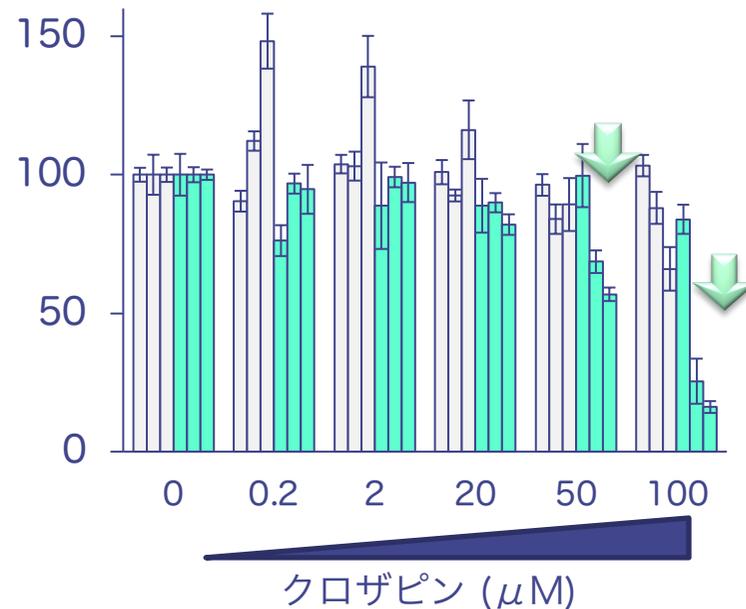
■ 細胞存在領域

心筋細胞誘導後の  
細胞死が顕著

## 心筋細胞生存率(%)

□ 健常者

■ 22q11.2  
欠失患者

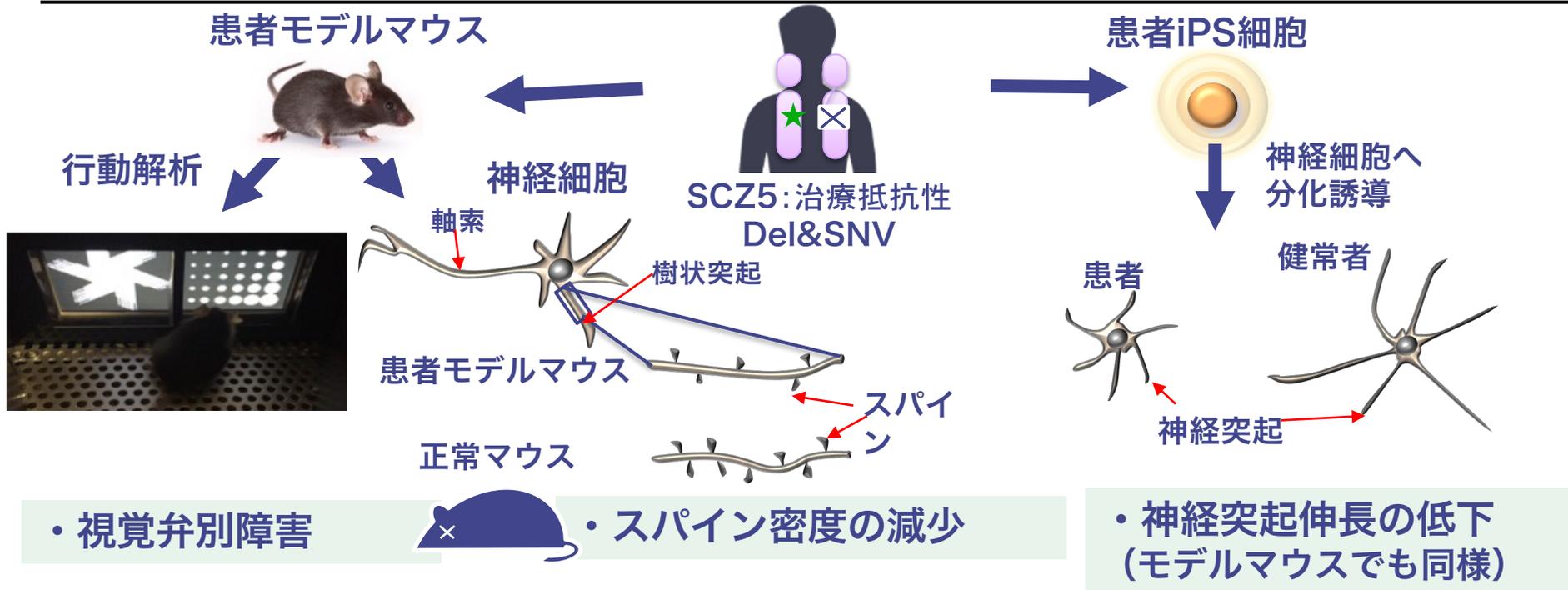
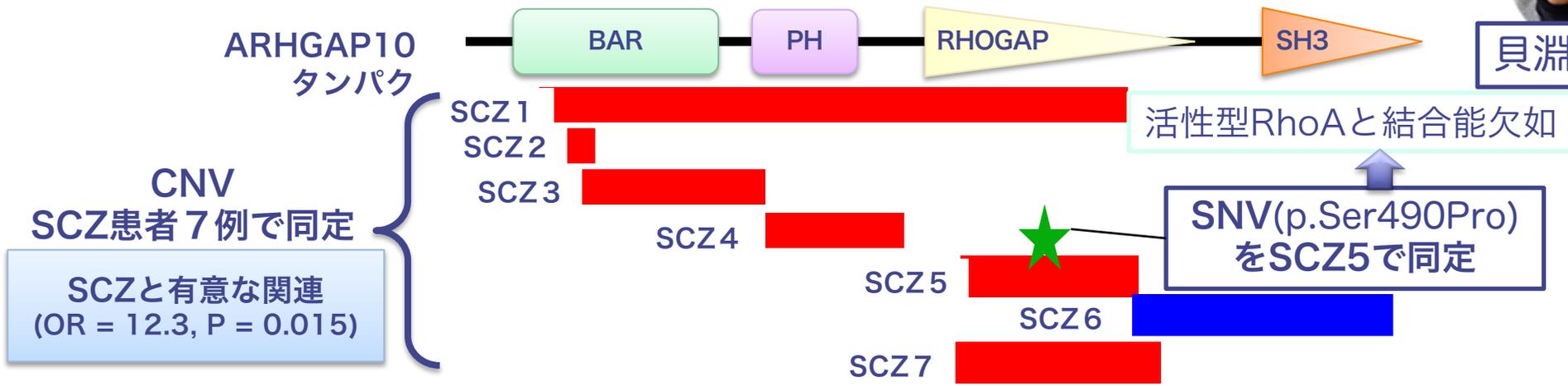


クロザピンに対する  
細胞死増加

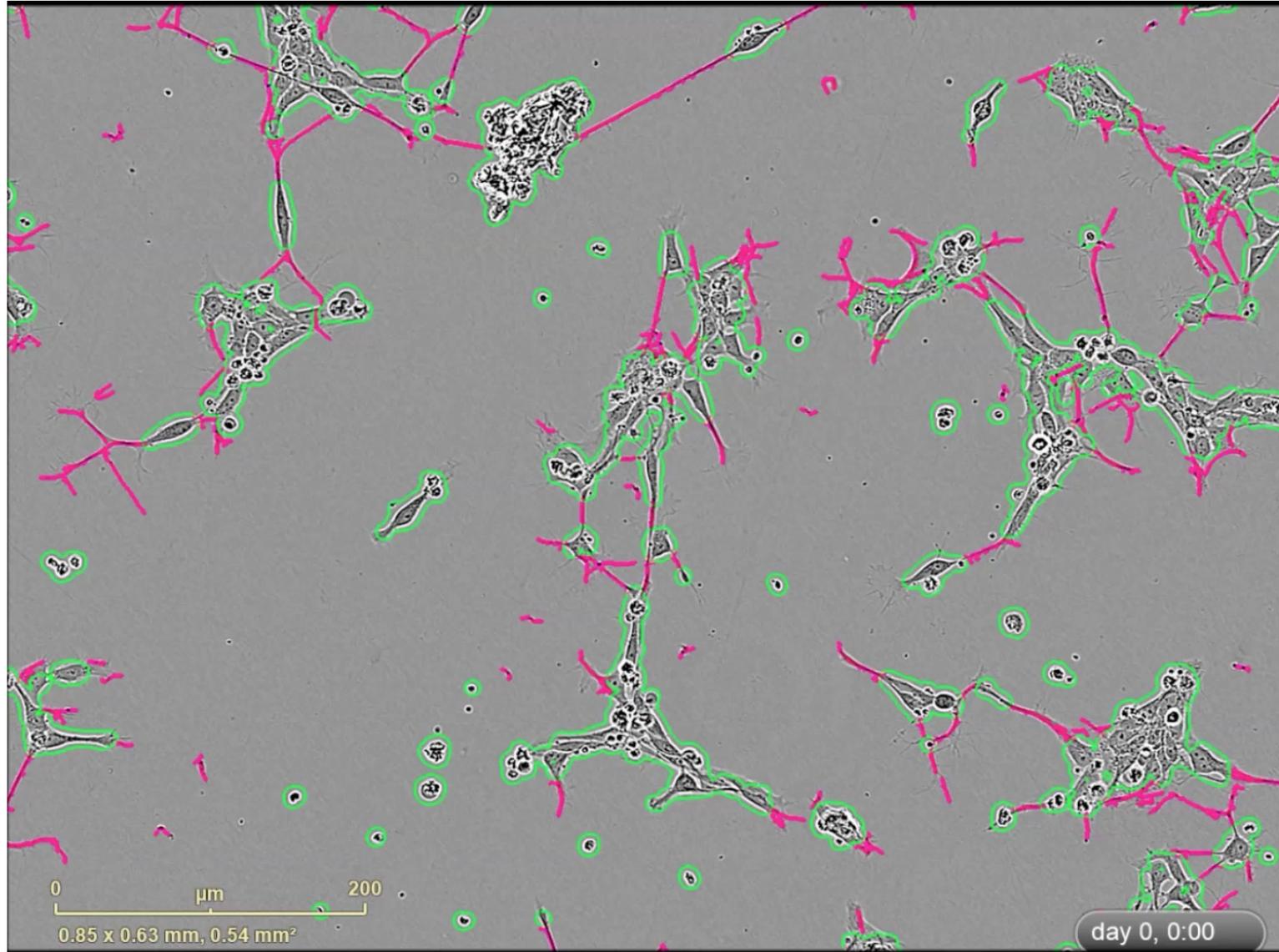
# ARHGAP10バリエーション同定からモデル細胞・動物の表現系同定



貝淵弘三



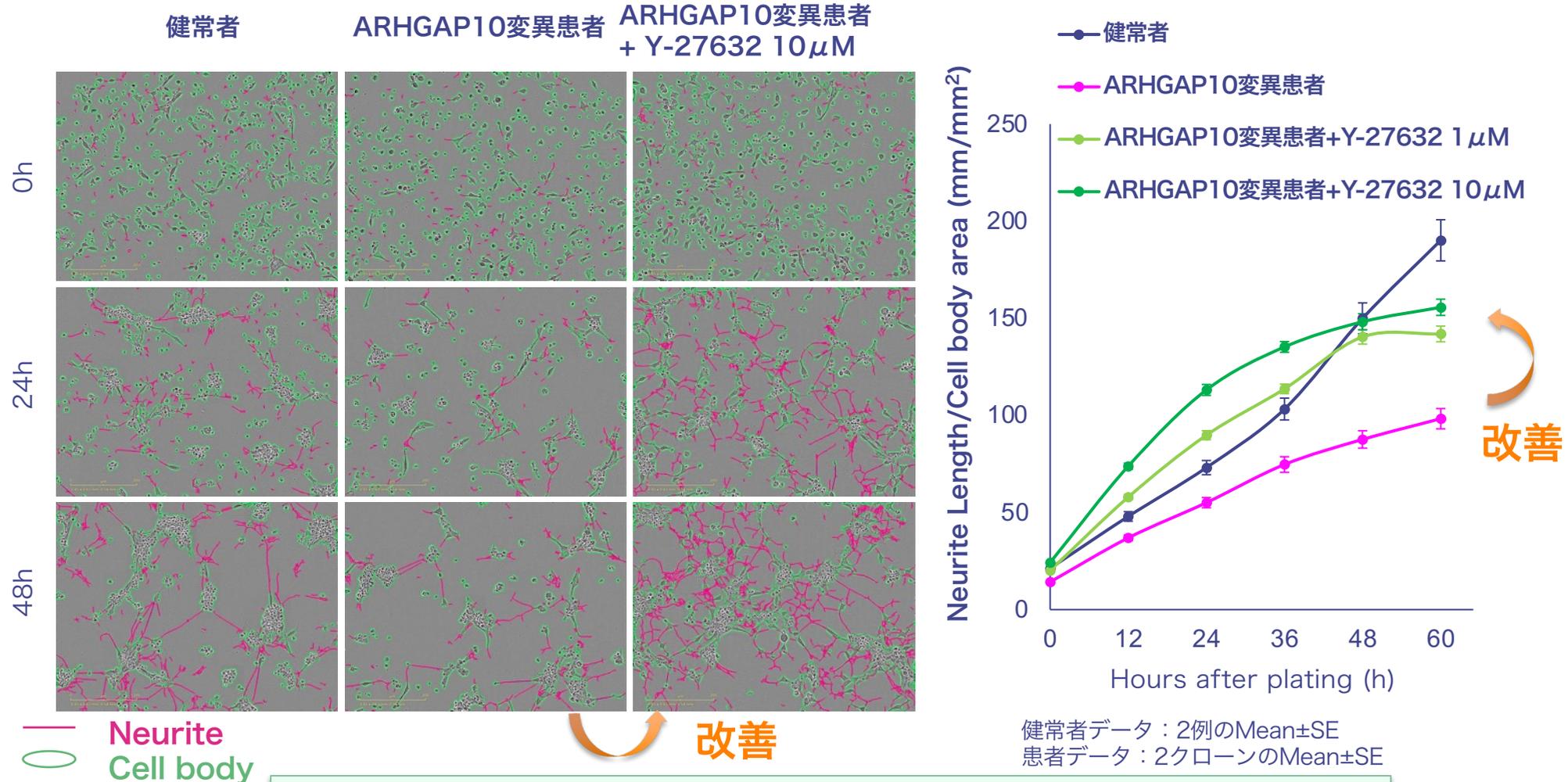
# iPS細胞由来ドパミン神経細胞神経突起の自動測定



— Neurite  
○ Cell body

# ARHGAP10変異患者神経細胞の突起長解析とROCK阻害剤の効果検証

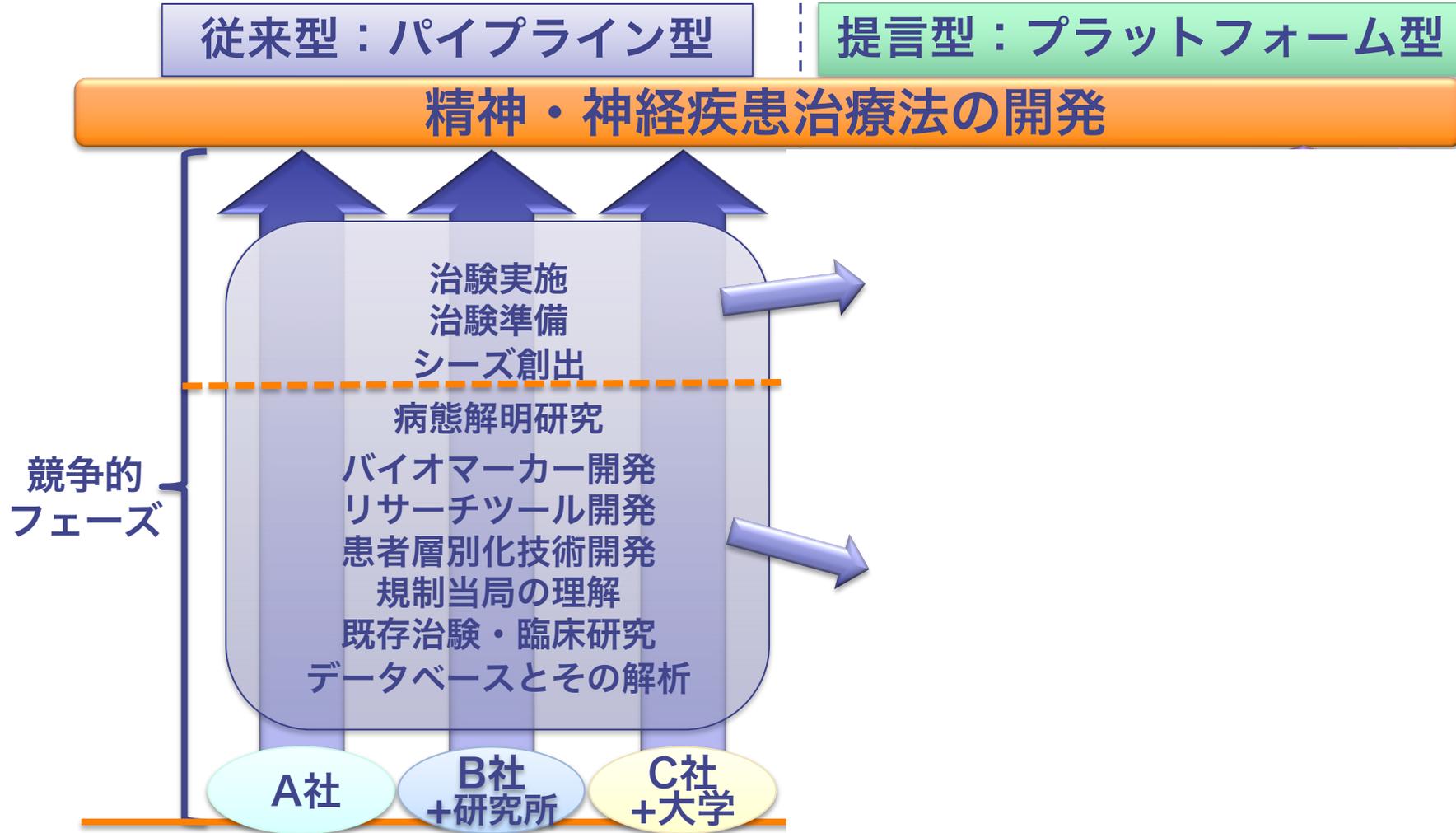
◆ 患者神経細胞が呈する突起伸長低下は、ROCK阻害薬(Y-27632)で改善



Arhgap10 変異マウスの行動異常がROCK阻害薬で改善

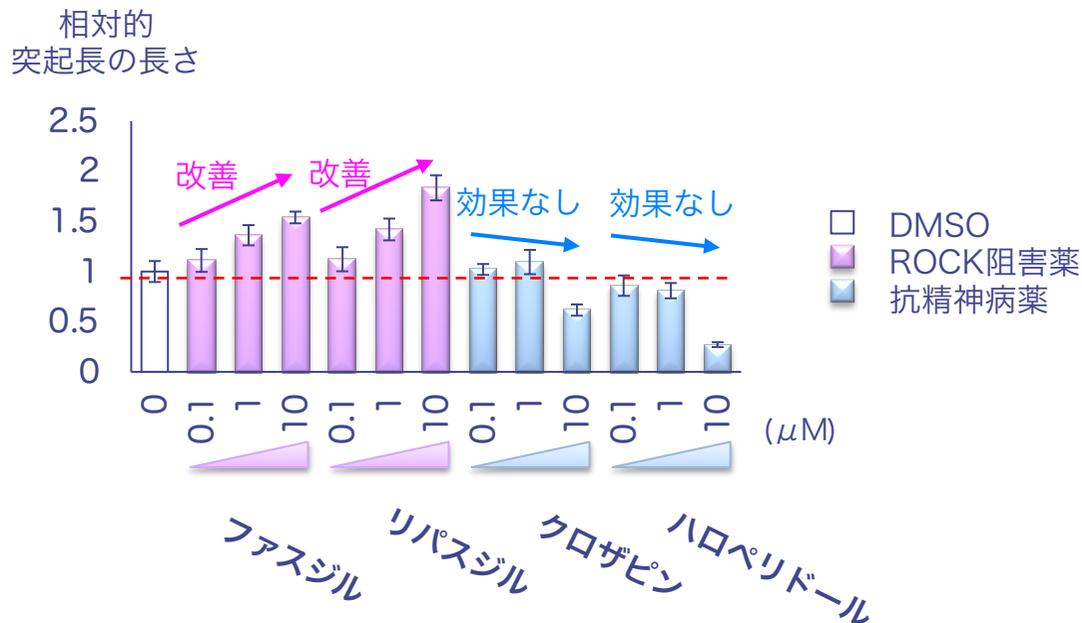
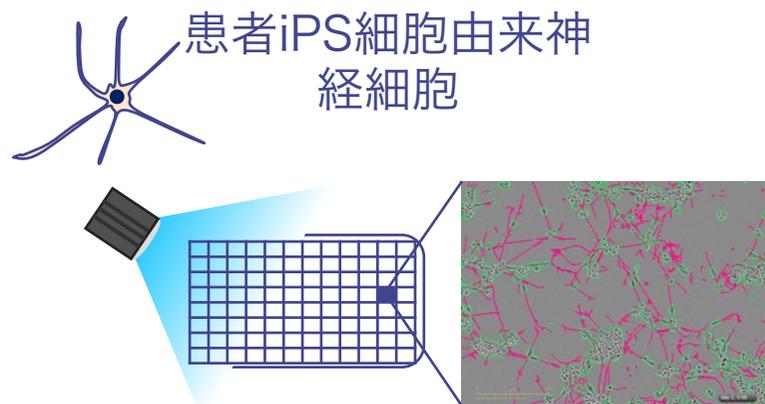
ROCK阻害剤による統合失調症治療薬開発 (特願2018-194682)

## 精神・神経疾患治療法開発のため非競争的フェーズでの連携を提案

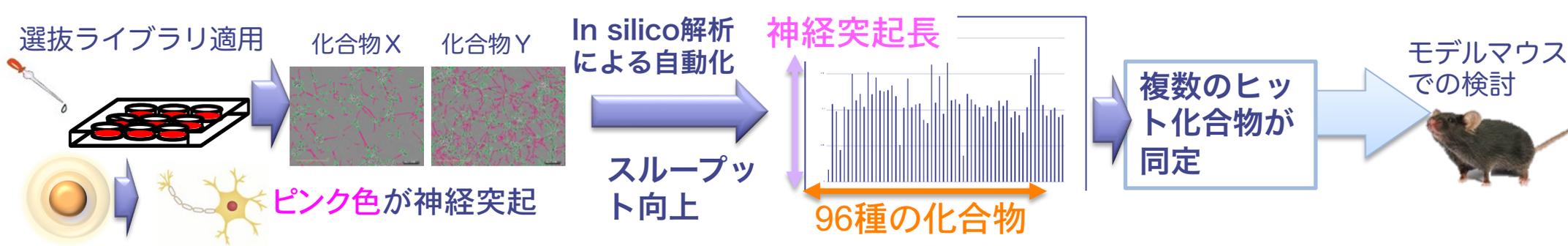


# 統合失調症のROCK病態に基づく産学連携創薬

## ◆ 神経突起長に対する効果は既存の抗精神病薬と異なる効果



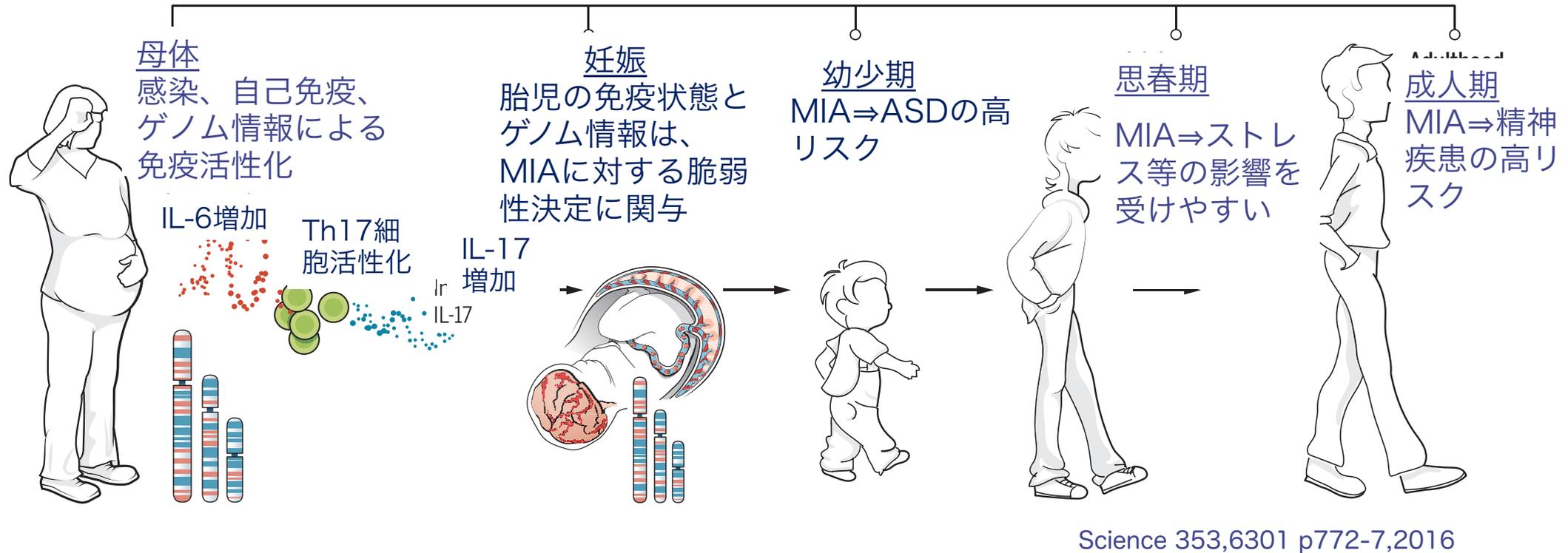
## A社と共同開発に移行：患者iPS細胞由来神経突起長を指標にした化合物スクリーニング



# 出生前感染症及び免疫学的機能障害は精神疾患のリスク因子

- ◆ 母体免疫活性化(MIA)は統合失調症、知的能力障害、自閉スペクトラム症、ADHD、双極性障害の発症リスク Schizophr Bull 41,4 p786-91,2015, Am J Psychiatry 175,11 p1073-1083,2018 , Nat Rev Neurol 17,9 p564-579,2021

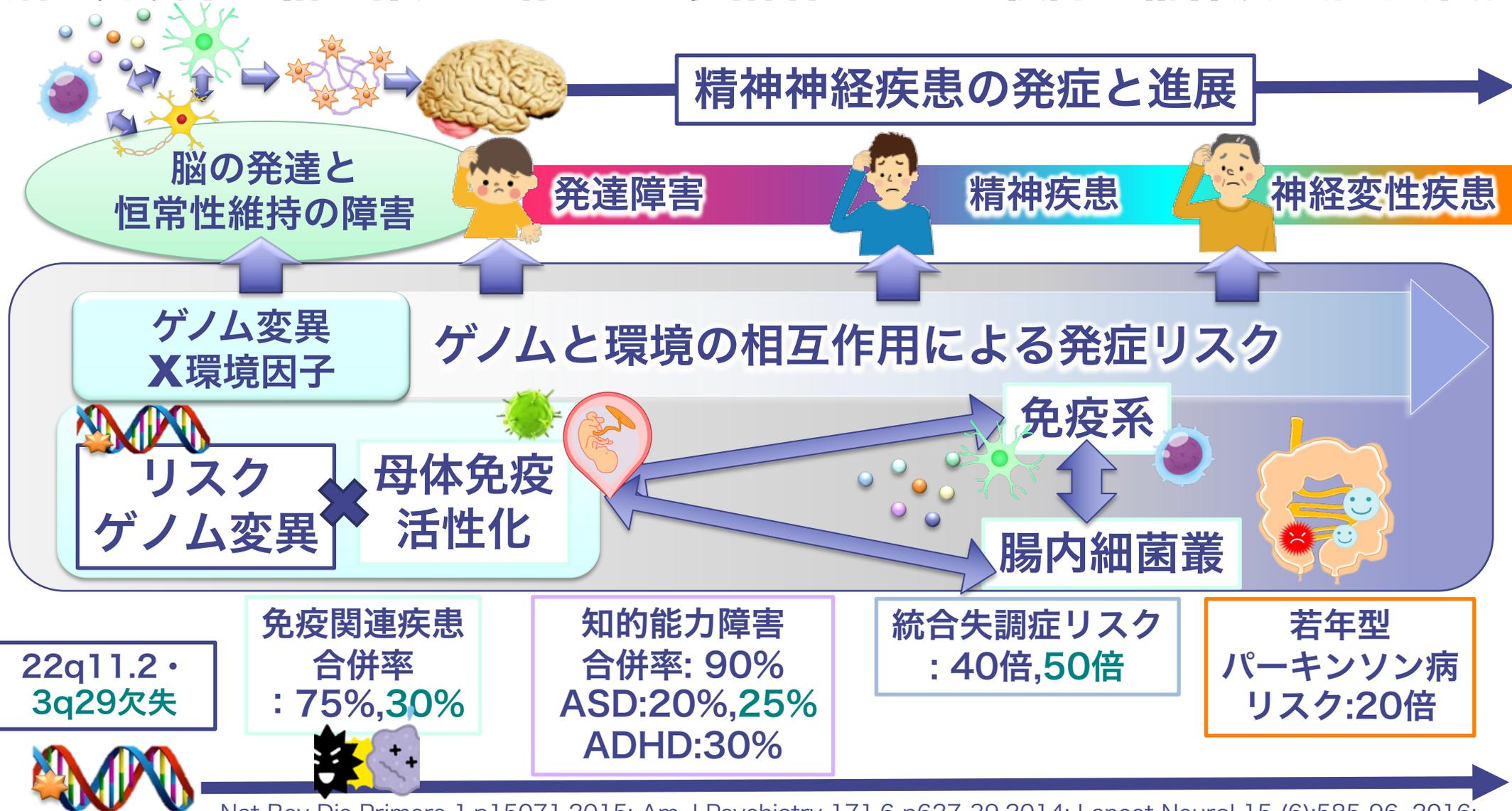
## 精神疾患の発症危険因子



## ◆ 母体/新生児期免疫活性化 モデルマウスを対象とした検討

- ◆ Polyl:C-Toll-like receptor 3に認識されウイルス感染に類似した免疫応答誘発
- ◆ 成長後の社会性行動や認知機能の特性(Hida H, Ozaki N et al., Behav Brain Res,2014)

# 目的：疾患横断的リスクゲノム変異と母体免疫活性化を起点 脳・免疫系の相互作用を踏まえ、多階層レベルの検討⇒精神疾患病態解明



# 脳と免疫系相互作用の観点からの多階層的研究による精神疾患病態解明：研究代表者 尾崎

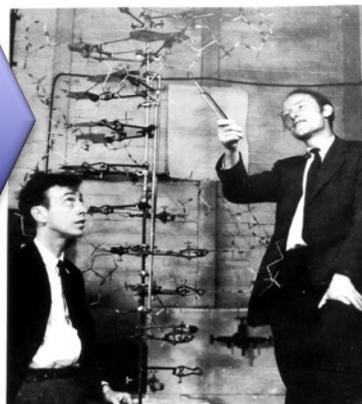


# 観察研究から始まった医学・生物学は、 網羅的ゲノム・表現型情報を得て情報処理科学へ発展



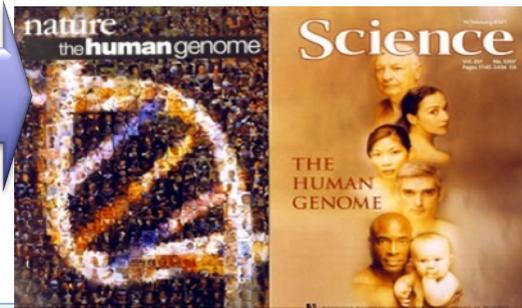
	Seed	Flower	Pod	Stem
Form	Cotyledons	Color	Form	Color
Grey & Round	Yellow	White	Full	Yellow
White & Wrinkled	Green	Violet	Constricted	Green
				Place
				Size
				Axial pods, Flowers along
				Long (6-7ft)
				Terminal pods, Flowers top
				Short (1-1ft)

観察から得られた  
数値データを解析  
⇒法則性同定

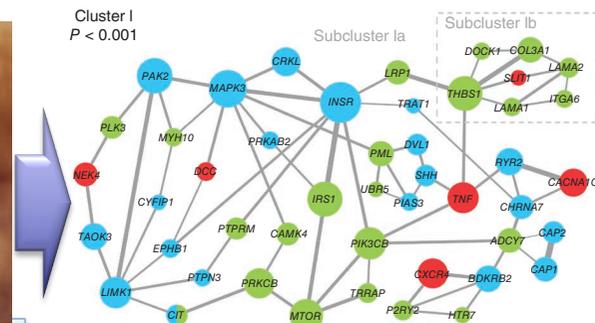


DNA二重らせん  
構造発見

"Nature" vol.409, Issue6822, "Science" vol.291, No.5507,  
15 Feb. 2001 16 Feb. 2001



塩基配列データの同定



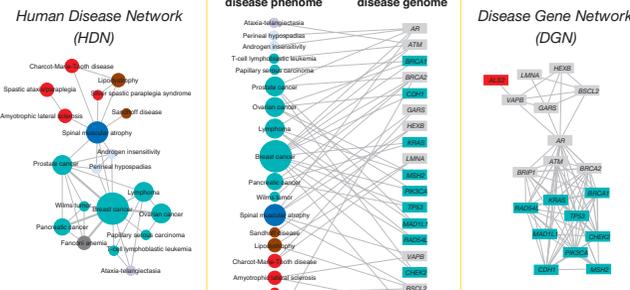
Data centric science  
(Big data)



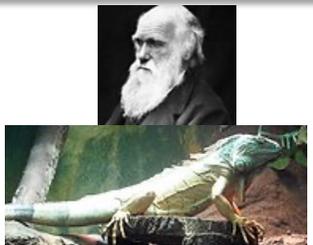
網羅的な表現型情報



Proc Natl Acad Sci U S A 104,21  
p8685-90,2007



分子病態による疾患分類体系



Wikipedia

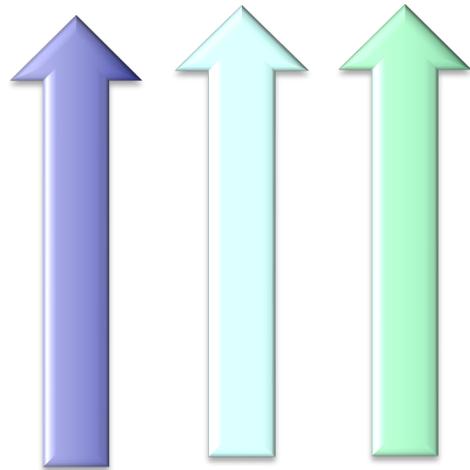
ダーウィンによる  
表現型の多様性への着目



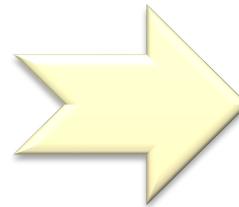
リンネ以降300年、  
観察による表現型の  
類似性による疾患分類

# データ共有で精神神経疾患の病態解明と治療・予防法開発実現

- ◆ 個々の患者さんのデータを科内で集約
  - ◆ 臨床データ(電子カルテ情報活用)と研究データの連結
  - ◆ 院内多診療科のデータを院内全体で集約
- ◆ 院内のデータを共同研究先の他施設と共有
  - ◆ 全日本でデータを共有
  - ◆ 国際的にデータを共有



パイプライン型から



プラットフォーム型へ

# 基礎と臨床双方向の橋渡し研究が重要

ベンチ（実験室）から  
ベッドサイド（臨床）へ



ベッドサイド（臨床）から  
ベンチ（実験室）へ

多様かつ多数の基礎研究者、臨床研究者の  
協同を実現させる人材育成を



# 共同研究者

名古屋大学精神医学  
久島周、森大輔、有岡祐子、高橋長秀、木村大樹、Branko Aleksic、加藤秀一、名和佳弘、鳥居洋太、奥村啓樹、林 優

藤田医科大学精神科  
岩田仲生

富山大学精神科  
鈴木道雄

東京都医学総合研究所  
糸川昌成

東京大学精神科  
笠井清登

北海道大学精神科  
久住一郎

新潟大学精神科  
染矢俊幸

国立精神・神経医療研究センター  
橋本亮太

順天堂大学  
加藤忠史

浜松医大精神科  
山末英典

京都大学精神科  
村井俊哉

九州大学精神科  
神庭重信

慶應大学精神科  
三村将

福井大学精神科  
小坂浩隆

徳島大学精神科  
大森哲郎

九州大学小児科  
酒井康成

名古屋大学小児科  
夏目淳

名古屋大学脳神経内科  
勝野雅央

愛知県医療療育総合センター中央病院  
水野誠司、丸山幸一

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所  
中山敦夫、永田浩一

東京大学  
饗場篤

名古屋大学 理学系研究科ニューロサイ  
エンス研究センター  
辻村啓太

藤田医科大学総合医科学研究所  
貝淵弘三

名古屋大学医療薬学  
山田清文

名古屋大学システム生物学  
島村徹平

名古屋大学神経遺伝情報学  
大野欽司

名古屋大学環境医学研究所  
荻朋夫

名古屋大学分子生物学  
和氣弘明

名古屋大学ヘルスケア情報学  
中枿昌弘

名古屋市立大学薬学部  
服部光治

名城大学薬学部  
野田幸弘

横浜市立大学  
松本直通

慶応大学生理学  
岡野栄之

東京医科歯科大学  
田中光一





## 多方面での連携に御礼申し上げます

精神医学・親と子どもの心療学分野 教授  
脳とこころの研究センター長/医学部附属病院ゲノム医療センター長

おごき のりお  
尾崎 紀夫

ご静聴  
ありがとう  
ございました。

