

## 精神疾患克服に向けた研究推進

2013年10月21日

国立精神・神経医療研究センター総長 樋口輝彦

1. 精神疾患研究の重要性

精神疾患の社会的影響は大きい

- ・ 疾病による社会負担（障害調整生命年（DALY））の最大の原因は精神神経疾患
  - ・ 長期休職者の約3分の2（64.6%）が精神疾患（H23 国家公務員長期病休者実態調査）
  - ・ 入院患者数の最大は統合失調症（17万人）
  - ・ 自殺者2万7766人（死亡者45人に1人は自殺）の半数以上がうつ病
  - ・ うつ病・自殺による損失2兆7千億円／年 認知症による介護負担6兆9千億円／年
  - ・ うつ病は身体的健康にも大きく影響（がん、心筋梗塞、脳卒中の死亡率を高める等）
  - ・ 自閉症スペクトラム障害児は適切な診断と支援を受けることが出来ない現状
- 人類に残された最も困難な疾患の一つ

精神科医療の現状

- ・ 精神疾患治療薬の満足度は極めて低いが、海外の製薬会社の多くは向精神薬開発から撤退を宣言
- ・ 診断のための検査法がほとんど存在しない
- ・ 休職、復職の客観的な基準が存在しないため、産業精神保健現場で混乱

現状への危機感と原因解明への機運

- ・ 脳科学関連学会連合「こころの健康社会を創る多次元プロジェクト」→日本学術会議大型研究計画マスタープラン
- ・ 精神医学関連5学会「精神疾患克服に向けた研究推進の提言」

精神疾患解明の必要性

- ・ 既存薬の効果には限界、副作用（糖尿病等）→病態に基づく治療法の開発が必須
- ・ 原因解明、診断法、根本的治療法、予防法開発→社会負担削減、新産業創出
- ・ 客観的評価法 →円滑な産業精神保健管理 →企業活動の活性化

精神疾患研究に取り組める土壌

- ・ 1990年からの脳科学研究推進→いよいよ精神疾患へ
- ・ 研究倫理の確立→精神医学研究推進の環境整備が整った
- ・ 日本の強み：科学・技術・医療の先進国（特に脳科学に強み）、製薬業が基幹産業の一つ、臨床試験基盤の整備、非ヒト霊長類研究で世界をリード：これまでのニホンザル等霊長類研究の蓄積+マーマセット遺伝子改変技術を開発、日本人の遺伝的均質性の高さ、臨床・基礎連携の推進等

## 2. 精神疾患克服に向けた研究推進

### 全体の戦略

- ・ まれなゲノム変異の同定 → 疾患モデル動物・疾患モデル細胞作製 → 創薬研究、診断法開発 → 特定の原因を持つ一群で臨床試験 → 幅広い患者層への展開

### ゲノム研究

- ・ 全ゲノム(エクソーム)シーケンス・CNV解析で頻度は低いが効果が大きな変異を同定
- ・ ゲノムワイド関連研究でリスク遺伝子同定。エピゲノム解析→遺伝環境相互作用機構
- ・ 精神医学的評価を伴った多数サンプル(3万人)の集積(対象疾患については選択と集中:統合失調症、自閉症スペクトラム障害、双極性障害)→個別化医療の実現

### 疫学研究

- ・ コホート研究(母子・疾患コホート含む)で遺伝・環境相互作用を検討。環境因→予防法へ
- ・ 生物学的指標(ゲノム、脳画像、脳波等)を含む。数十年のスパンでの計画が必要
- ・ 地域住民の理解・臨床インフォーマティクス・研究機関と精神科病院の共同研究体制・データ管理システム機構→疾患研究ネットワーク構築
- ・ 疫学的脳病理研究(高齢者ブレインバンク、久山町→精神疾患への展開が必要)
- ・ うつ病を対象とする疾患コホートによる認知症予防の研究(アミロイド・タウPET)

### 脳組織研究

- ・ 海外では100以上のブレインバンクが活動
- ・ 福島精神疾患ブレインバンク(生前登録制)→症例数は限定的。全国展開が必要
- ・ 脳画像研究や動物実験より見出された所見を元に病理学的基盤を同定

### バイオマーカー研究

- ・ バイオリソースのオミックス解析で新規候補分子を補足(生物情報学の活用)
- ・ 脳画像等、動物モデルと人で共通の生物学的指標(トランスレータブル指標)の開発
- ・ 脳病態に基づく診断法確立→臨床試験への応用

### 脳画像研究

- ・ 定量的MRI(VBM法)による疾患に特徴的な脳形態学的変化の同定→診断への応用
- ・ 安静時機能的MRIによる脳機能結合変化→革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明の成果を元に、動物モデルとヒト精神疾患の神経回路病態の理解
- ・ 分子イメージングにより精神疾患の脳病態を可視化
- ・ 脳機能画像データの神経フィードバック→脳科学に基づく心理療法と融合

### 動物モデル・iPS細胞研究

- ・ 患者のゲノム異常を共有・導入したモデル動物
- ・ 当初はげっ歯類→革新的技術を用いた網羅的解析による脳機能神経回路全容解明の成果を元に、霊長類における神経回路病態の理解へと展開
  - 1. 誘因は対人関係の問題であり、症状も対人関係の障害。2. 対人関係処理の神経回路の中心である前頭前野は霊長類で特異的に発達→霊長類モデルの必要性
- ・ 変異を持つ患者からiPS細胞樹立→疾患モデル神経系細胞→他臓器細胞で副作用確認
- ・ 疾患モデル動物・疾患モデルiPS細胞を用いた創薬研究

### 3. 精神疾患克服に向けた研究推進体制

- ・ 人材育成が必須： 研究者を育成する研究教育拠点（教授等の主任研究者を筆頭に約 10 名の研究員、数名のバイオインフォマティシャン、10 名程度の心理職、技術職等）。
- ・ 他大学からも大学院生を受け入れ教育。拠点間ネットワーク（臨床研究中核・TR ネットワークを活用）で有機的なデータ共有、研究、教育を展開
- ・ 各拠点は、基礎・臨床を統合させた研究を展開
- ・ コホートや人材育成は 5 年で成果がでるものではなく、長期的予算的措置が必要
- ・ 中間評価は、成果の評価でなくミッションに向けて活動を進めているかの視点で行う

#### コホート研究拠点

生前の精神医学診断と剖検所見を対応させる精神疾患の疫学脳病理コホート研究を展開  
母子コホートは東北メガバンクに精神医学的評価を加える等。臨床統計の専門家も関与

#### バイオマーカー開発拠点

正確な精神医学的評価が行われた多数サンプル（血液、脳脊髄液）を収集→バイオリソースバンクの構築

網羅的解析（エピゲノム、遺伝子発現、蛋白、全代謝産物等）でバイオマーカー探索

臨床施設と動物実験の研究所を併設した施設。バイオインフォマティクス専門家必要

#### 脳組織研究拠点

ブレインバンク（生前の献脳登録 →正確な精神医学的評価 →脳組織集積

→病理学的解析 →研究者に脳組織を提供）

既存ブレインバンクで開始。人材育成後、精神疾患に特化した拠点を形成

#### ゲノム研究拠点

全国の研究拠点間で連携し正確な精神医学的評価を行った多数の DNA サンプルを収集

ゲノム専門研究所と連携し、ゲノムワイド関連解析、エクソーム解析、全ゲノム解析

ゲノム要因を有し詳細な精神医学的評価が行われた患者から iPS 細胞を樹立しバンク化

#### 脳画像研究拠点

MRI・PET 測定法および解析技術の開発、データ共有化のためのプラットフォーム開発

精神医学評価を行った患者の測定→拠点間でデータを共有→ゲノムと画像の統合的解析

#### 分子イメージング拠点

技術開発、病態解析、臨床試験のマーカー開発。新薬の投与量設定などの創薬開発研究

#### 動物モデル・iPS 細胞研究拠点

動物モデルおよび iPS 細胞作出、研究者に供給。げっ歯類と霊長類によるモデル動物を用いて回路遺伝学等の先端技術で神経回路の網羅的解析。疾患モデル iPS 細胞で創薬へつなげる。他の拠点と基礎・臨床連携

#### 心理・社会的研究拠点

精神疾患の脳病態理解に基づく心理・社会的介入法の開発

#### 臨床試験拠点・臨床試験ネットワーク

各研究拠点で開発されたバイオマーカーを用いて客観的な指標を用いた臨床試験を全国臨床試験ネットワークの活用により展開