

特別講演要旨

「個別化精神医療の展望 ～精神科領域でもそこまで来ている明日の医療技術～」

東北大学 大学院医学系研究科 精神神経学分野 富田博秋

うつ病、双極性障害、統合失調症などの精神疾患の発症や病状の増悪・改善には、幼少期から現在に至るまでの人間関係や就労・学業・生活環境等の多様な社会環境要因、食事、運動、飲酒、睡眠を含めた生活習慣要因や、感じ方・考え方の習慣要因、それに人体の設計図ともいえるゲノム要因が複雑に作用すると考えられている。一方、精神医療の現場では、器質要因の特定に関するところを除けば、精神疾患に罹患しているかどうかや、どのような病状であるかについて、患者さんからのお話を伺い、様子を観察することで判断しているのが現状である。どのような精神疾患も、脳を含む身体の状態を反映するものなので、本質的には身体の状態を客観的に評価することである程度の判断ができるはずなのですが、余りに多くの要因が関係し、しかも、一つ一つの要因の影響が小さいため、臨床現場で用いることができるような精神疾患病態の客観的な評価は長らく実現してきていない。このことは、精神疾患の理解、社会認知の改善、診療や予防の方策の改善に向けた取り組みを困難にしている要因の一つとなっていると考えられる。

しかし、近年の状況の変化は、遠からずその困難は乗り越えられそうだと予感させる。生体の複雑な事象を解析するための、脳画像、生理機能、ゲノム、脂質・タンパク質等の解析技術が飛躍的に向上したこと、また、人を対象にした研究を裏打ちするモデル動物等を用いた基礎研究との連携が進んできたことが基盤にある。

また、一つ一つの影響は小さい病態に関連するゲノム多型、脂質やタンパク質などの多くの現象の複合的な影響をひとまとめに解析するための数理計算技術の開発も進んできている。そして、罹患者、家族、市民の方々が、知識や認識を共有して、ともに精神疾患の病態解明とより良い医療技術の向上に関心を持って取り組んでいく流れが高まっていくことが重要なことと考えられる。

ゲノム多型と精神疾患との関係については長年関心が寄せられてきているテーマであるが、基本的なところを確認すると、私たちの身体はDNA という身体的设计図からRNA というものを経てタンパク質ができて、体内の60兆個の細胞が形作られている。遺伝子からできるタンパク質の量や機能は環境などでも少しずつ異なり、総体として、個々人に応じて異なる形体と機能を有する身体が形づくられる。DNA は23対の染色体の上に規則正しく分散して配置されており、すべての細胞には父親由来と母親由来の染色体があって、どの染色体のどの場所にどの遺伝子があるかは、基本的には皆同一である。いわゆるメンデル遺伝病である単一遺伝性疾患は、3万個くらいある遺伝子のうちどこか1つの遺伝子の変異により機能異常が生じることで1つの病気が生じる。これに対して統合失調症やうつ病、発達障害などは単一遺伝性疾患とは異なり、糖尿病や高血圧などと一緒で、たくさんの遺伝子の機能の特徴の総体に環境や生活習慣が加わって病気になると考えられ

ている。

身長のような多因子のものは、そもそも遺伝で説明できるのか1900年代の初頭に議論されたが、これにひとまず終止符をうったのが英国のFisherである。多くの遺伝子が表現型に寄与すると仮定すると、それぞれの遺伝子の多様性のパターンがランダムな場合、集団の表現型は連続で正規分布を示すことを明らかにした。

単一遺伝性疾患の場合、現代の技術力を持つてすれば、原因となる遺伝子を突き止めることは比較的簡単となった。疾患の遺伝子要因を理解するための一例として、筆者が、長崎大学医学部人類遺伝学教室の新川詔夫教授の元で、発作性運動誘発性コレオアテトーシス (PKC) の単一遺伝性疾患の染色体上の局在を特定する研究を紹介する。PKCは急に動こうとすると不随意運動発作が生じてんかんの一種で、アジア人の間で比較的頻度が高いと考えられ、小中学生で発症することが多い疾患である。図の家

系で黒印がPKCの体質を有する人である。その様な体質を有する人が複数いる家族に協力を依頼し、説明同意を得た上でDNA多型の解析を行った。1番目の染色体の上の端の標識から調べてみると、罹患・非罹患に関わらず、バラバラに標識されるため、この部分には責任遺伝子はなさそうだと判断される。2番目もバラバラであった。順番に調べていくと、16番目の染色体の真ん中辺りの標識は罹患患者全員がまったく同じパターンを示し、非罹患者はほとんどがそれとは違うパターンを示した(図1)。その後、さらに詳しく調べられ、16番目の染色体に責任遺伝子PRRT2があることが解明された。

一方、多因子遺伝性疾患の原因解明には困難な課題が多く残されている。1999年のRischの研究では、多くの自閉症の兄弟で共通する多型パターンが調べられましたが、自閉症に関連するゲノム領域は特定できず、少なくとも15以

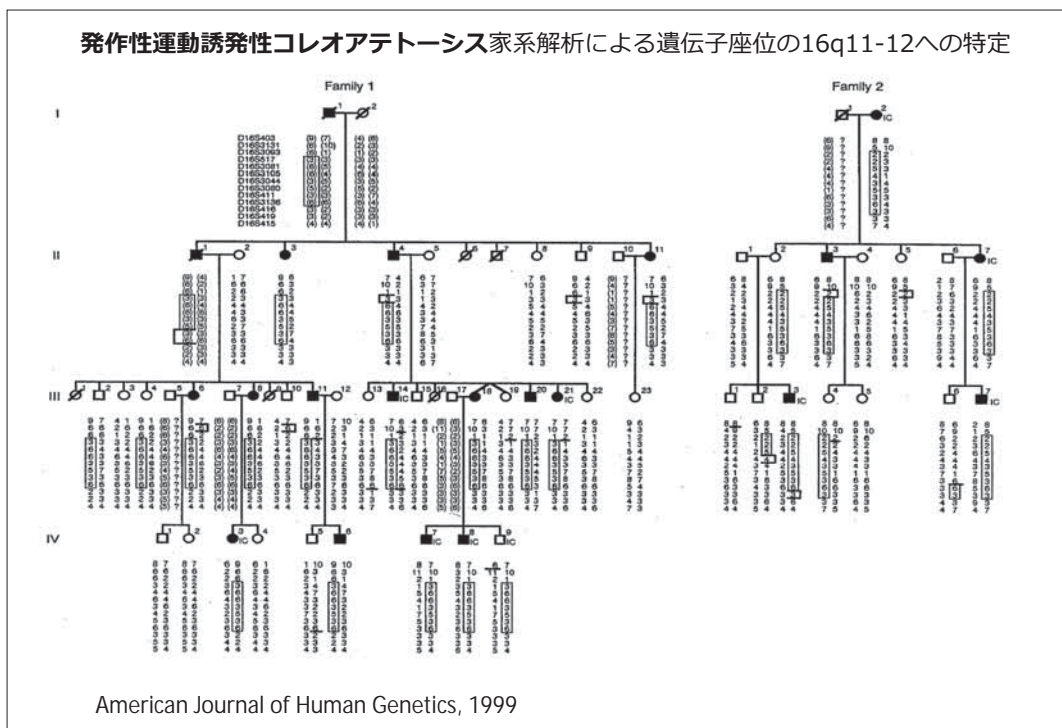


図 1

上は主要な原因になっている遺伝子があると結論づけられた。統合失調症にしても、うつ病にしても、自閉症にしても、多くのゲノム領域が関連していると考えられる。2006年以降、遺伝子全体を一度に調べることが可能になって、全ゲノムを調べて、統計的に最も罹患者に高頻度に共有される遺伝子多型を調べられるようになったが、最も高頻度に共有される多型でも、その多型が病気を引き起こす影響力はわずかしかなく、ゲノム情報で説明できる疾患病態はほんの一部しかなく、”Missing heritability”（失われた遺伝性の謎）ともいわれるようになった。

また、遺伝子の変異や多型が疾患病態に関与するメカニズムの一つとして、RNAからの翻訳によってタンパク質の形態や機能を変えることで生体機能を変化させて影響することが想定されますが、このようなメカニズムの関与は意外と少なく、遺伝子の転写を調節するレベルのところの影響が大きいことが想定される。精神疾患病態における脳内遺伝子転写調節の関与の解

明という意味では死後脳組織を対象とする研究アプローチは重要と考えられる。

東北大学では、さまざまな健康問題をゲノム素因と環境要因から研究していこうとする東北メディカル・メガバンク・コホート事業を実施しているが、この中でうつ病を含めた精神疾患も対象に含めた情報の収集・解析が進んでいる。その情報の一例として、うつ状態と関連する多型について紹介する。マンハッタンプロットは全ゲノム相関研究の結果として、染色体上のゲノムの場所と疾患への罹患者状態などの表現型とが統計的にどの程度強く関連しているかを示すものである。左から右にかけて、染色体の1番から22番の常染色体の順番（交互の色の変わり目が染色体の変わり目）、また、染色体の中では短腕の末端から長腕の末端の順番に横軸に並び、そのそれぞれの多型と表現型との相関が統計的に強固であるものが縦軸の上に表示される。従来の全ゲノム相関研究は、どの多型が表現型と関連するかを特定することを目標としていたが、近年、その様なアプローチと並行して、

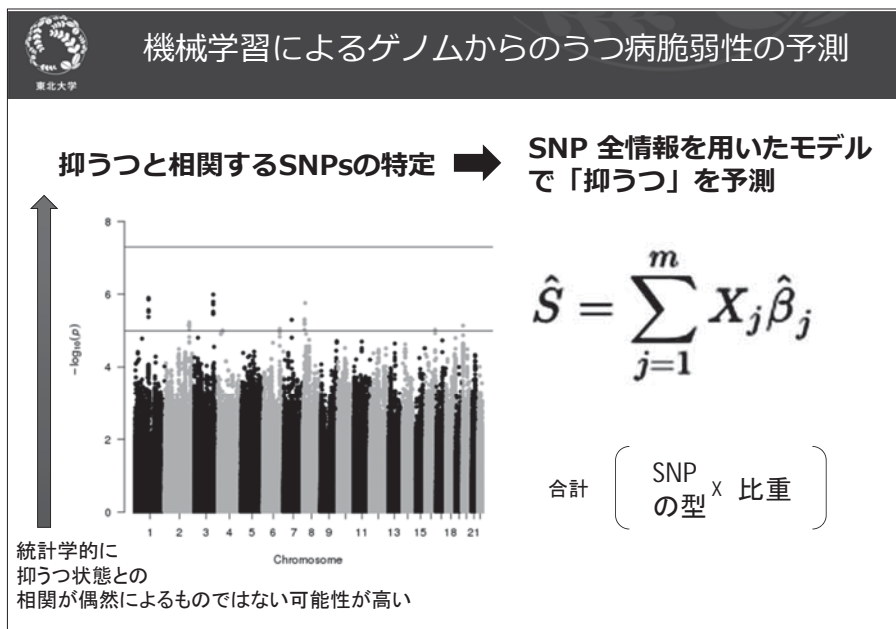


図2

これらの相関に関する情報全体を使って、表現型となる疾患を引き起こすリスクを予測するという機械学習を行うという研究アプローチがなされるようになってきている（図2）。精神疾患の様な、1つ1つの因子の病態への関与が小さい因子が多数関与する疾患の研究において、今後重要なアプローチとなると考えられる。

精神科領域の機械学習予測で広く使われているようになったポリジェニックスコアは、相関の度合いの低い多型を事前に除くなどして、予測の精度を上げる方法であるが、東北大学では数理統計の専門家と精神科グループとの共同研究により、更に予測精度の高い機械学習予測アルゴリズムの開発を進めている。今後、ゲノム情報のみでなく、血液代謝産物、脳画像など、多次元の客観指標を機械学習予測に組み込むことで、病態の客観的評価を行うことが可能になってくることが期待される。さらに普段の生活の自律神経系などの生体情報、活動、音声、表情などを記録・集積するバイオセンシング技術と人工知能技術とを組み合わせることにより、精神疾患病状の客観的評価も可能になり、精神疾患の病態理解や診療技術向上が進むものと期待される。