

特集2 ゲノム研究成果の臨床還元—課題と未来—

1. 当事者・家族の期待に応えるゲノム研究とは

林 優*, 加藤 秀一*, 尾崎 紀夫*

抄録: 精神疾患の当事者・ご家族は、病状に起因する不利益だけでなく、その成因について「家系」や「育て方」、すなわち親や自分自身にすべての責任を帰してしまう結果生じる苦悩にも苛まれている。また、精神疾患の病態に基づいた治療法は未だ開発されていない。こうした現状に対して、精神疾患のゲノム研究へ寄せられる期待は大きい。精神疾患のゲノム研究により、特定のゲノム情報により特定の精神疾患全般が説明されることはなく、その発症にはさまざまな要因が絡み合っていることが明らかにされてきた。また、精神疾患の診断や治療に直接役立てられる知見も得られつつある。こうした成果を精神科臨床に活かすための適切な遺伝カウンセリングが提供されるべく、精神科医のゲノム医療に関するリテラシー向上が必要である。さらに、当事者・ご家族の精神医学研究への切実な願いである、病態解明と病態に基づく創薬に向けた研究の遂行と、人材の育成が不可欠である。

日本生物学的精神医学会誌 33 (3) : 117-122, 2022

Key words : genomic research, drug discovery, unmet medical needs, genetic counseling, ARHGAP10

はじめに

普段、精神科臨床に携わるなかで、当事者やご家族から、精神疾患の原因についての悩みを聞く機会が少なくない。生活や人生をも大きく変え得る精神疾患に直面して、当事者も周囲もその理由を求めずにはいられないことも多い。さらに「親から遺伝したのではないか」、「親である自分の育て方が悪かったのでしょうか」、「自分の子供にも遺伝するかもしれない」といった悩みを打ち明ける当事者・ご家族の心情の背景には、「遺伝」や「育ち」と精神疾患との因果関係について、ともするともっとも身近な親、あるいは自分自身にすべての責任を帰してしまわざるを得ない沈痛な想いもくみ取れる。当事者・ご家族は、精神疾患そのものに起因する不利益だけに留まらず、その成因論にまつわる二次的な苦悩にも苛まれている。医師としてこれらの問いを投げかけられた際、相手の悩みを如何することもできず、忸怩たる想いかられたのは筆者だけではないように思う。さらに当事者・ご家族は、納得のいく答え

が得られなかったと感じている場合が多いようだ。

「精神疾患の遺伝」について精神科医が当事者・ご家族と話すことを避けがちになる背景には、かつて、旧優生保護法においては、根拠に基づくことなく「遺伝性精神病（メンデル遺伝形式が想定されたとされる「遺伝性精神病」に科学的根拠はなく、現在は使われない用語である）」として統合失調症、双極性障害、てんかんが記載され、強制不妊手術の対象とされていた歴史的な経緯などから、精神科臨床においては未だ「遺伝」の問題が忌避されてきたという事情がある。結果的に、精神疾患領域においても着実に得られつつあるゲノム医療の成果が、遺伝カウンセリングに基づいた形で活かされず、当事者・ご家族の要望に十分応えることができていない。

精神医学研究に寄せる当事者・ご家族の期待や要望は、上記のような、「精神疾患の発症に関連する遺伝や育ち」に関する事柄だけでなく、当然、精神疾患の治癒を目的とした、病態解明と、治療薬の開発にもある。筆者らが行った、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（2021年11

How can genomic research meet the expectations of patients and their families?

*名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野（〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65番地）Yu Hayashi, Hidekazu Kato, Norio Ozaki : Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

【林 優 E-mail : hayashi.y@med.nagoya-u.ac.jp】

月時点で 930 回答:340 当事者, 519 ご家族)で、「研究の発展を望む分野」として挙げた上位 4 項目は、「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」、「効果が高く副作用の少ない薬の開発」、「病気の完治が望める薬の開発」であった。精神科医であり、当事者・家族でもある夏莉郁子氏の「100 人の支援者・理解者よりも、母親の病気を治す 1 錠の薬がほしい」¹⁰⁾の言葉のとおり、当事者・ご家族は、生活や人生に大きな影響を与える精神疾患に対して、「病気が治る」ということを何よりも望んでいるということを示す結果であった。

この様な当事者・ご家族のアンメットニーズに応えるべく、ゲノム研究を起点として精神疾患の病態解明をめざす研究が行われている。日本学術会議はゲノム医療を推進するうえでの課題を整理し、2020 年に提言を行った。そのなかで精神医学領域のゲノム医療における課題にも触れられており、ゲノム研究の進展により精神疾患の病態解明と、病態に基づく診断・治療法の開発への期待が示されるとともに、精神科領域における適切かつ十分な遺伝カウンセリングを提供するための体制整備の必要性が示された¹¹⁾。

以上を踏まえ本稿では、①ゲノム研究により解明されつつある、精神疾患の発症とゲノム情報の関係、そして②ゲノム研究による精神疾患の診断、病態解明、治療薬開発について概説し、ゲノム研究が当事者・ご家族の期待に応えるには如何なる方策があり得るか、を考察する。なお本論文で引用した筆者らの研究は、いずれも名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て、承認事項に則り、遂行したものである。

1. ゲノム研究により解明されつつある、精神疾患の発症とゲノム情報の関係

「氏か育ちか」という命題は昔からしばしば議論の対象となってきた。この言葉は、古くは、安土桃山時代の武将である北条氏直の著書の中に「氏より育ち」の形でみつかると³⁾。より庶民的なレベルでは、江戸時代末期に京都で作られた「新版いろはたとゑ廻双六」の中に同じ言葉を見つけることができる。当時、各地に寺子屋が増え、教育の重要性が認識され始めたこともあり、その人の人柄や能力を、家柄や親から継承したものに結びつけるのではなく、その人が受けた教育や生育環境に帰するような表現が受け入れられやすかったと推測される。近現代の精神科領域においては、より生物学的な意味で、精神

疾患が遺伝に基づくのか、あるいは生育環境に基づくのか、長年にわたって関心を引くテーマとなっている。

過去には、自閉スペクトラム症 (ASD) の発症に関する refrigerator mother や、統合失調症の発症に関する schizophrenogenic mother といった、精神疾患の成因を生育環境、特に幼少時の母親との関係に帰する病因論が流布された時代もあった⁴⁾。1950 年代当時のアメリカは精神分析的なアプローチが主流の時代であり、こうした病因論はさして懐疑的な意見も乏しく、広く受け入れられたのだろう。その結果、ご家族特に母に対する非難、偏見が強まり、当事者にとってもっとも重要なサポーターとなるべき母を失意・落胆させ、非治療的な状況を招来することとなった。同時期の日本に目を向けると、1948 年に旧優生保護法が制定され、遺伝性疾患を持つ人を対象に、強制不妊手術が行われた。この法律は「育ちより氏」の考えを極端に捉えた悪例であり、1996 年によりやく廃止された。精神疾患の原因を生育環境に帰するにしろ、遺伝の問題に帰するにしろ、十分な科学的根拠がないままに、当事者・ご家族に責任が押し付けられ、苦難を強いられてきたのである。これは、精神遺伝学的な研究が闇を拓くまでの差別の歴史であり、それまで、当事者・ご家族は向けられた非難の目から自分たちを守る手立てに乏しかったのである。

成育環境と統合失調症発症の関係を検討すべく 1970 年代から養子研究の結果が報告されるようになったが、サンプルサイズやサンプリングバイアス、診断の盲検化の問題など研究デザインの妥当性に批判も出て結論が出なかった。しかし 1994 年にシーモア・S・ケティが報告した、各種バイアスも考慮に入れてデザインされた大規模養子研究により議論に終止符が打たれた。この研究では、出生後すぐに遺伝的なつながりのない家族の養子となった 14,427 名の中から、統合失調症を発症した 47 名と同数のコントロールを対象として、養子先と元の血縁関係のある家族における統合失調症の発症率を確認した。その結果、統合失調症患者と養育環境は共通要素が多い養子先の第一度親族においては、統合失調症の発症率は高くなく、一方、血縁関係のある元の家族において統合失調症の発症率が高いことが確認され (図 1)、「育ち」のみで発症するものではないことが報告された⁶⁾。

こうした流れを後押しするように、1990 年代以降、遺伝疫学的研究が盛んになり、さらに、発祥の脆弱性にかかわる遺伝的要因を同定しようと多くの

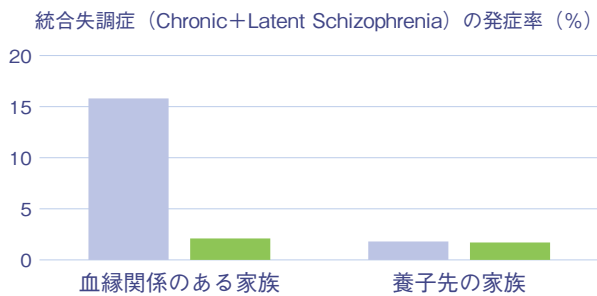


図1 統合失調症養子研究の結果
 ■ 統合失調症 ■ コントロール
 (文献6より改変)

ゲノム解析研究が行われるようになっていった。その結果として、統合失調症との関連が示唆される数々の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) が同定されていったが、そのどれもが、オッズ比の低いものばかりで、統計学的に有意なゲノムバリエーションであっても、その変異を有している人は、そうでない人に比べて統合失調症になるリスクが高くともオッズ比 1.2 前後になるという程度であった¹⁵⁾。さらに、一般人口における頻度が 1% 未満の一塩基バリエーション (single nucleotide variant: SNV)、数塩基の挿入や欠失である short indel (insertion/deletion) や、また 50 塩基以上、時には数十万塩基以上の欠失もしくは重複によってその領域のコピー数が増加するコピー数バリエーション (copy number variant: CNV) に着目した研究も行われてきた^{7, 12)}。発症には、これらのバリエーションがさまざまに組み合わせられて影響しているという遺伝学的なモデルが想定されている¹⁾。すなわち、さまざまな遺伝的要因が明らかとなりつつあるものの、特定のゲノム情報があると特定の精神疾患が必ず起こるわけではなく、精神疾患を遺伝的要因だけで語ることはできない。また、両親にはみられず発症者にのみ現れる *de novo* 変異が精神疾患の発症にかかわる可能性も示唆されており²⁾、こうした「親から子に伝わる」という意味での「遺伝」とは異なる遺伝的要因も存在する。精神疾患の要因は「氏か育ちか」だけで割り切れる問題ではなく、その病態にはさまざまな要因が絡み合っていることが想定される。

近年海外において、体外受精を検討している方に対して、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) の情報をもとに精神疾患発症リスクを算出し着床前胚選別を販売する企業が出現しており、その科学のおよび倫理的課題が議論されている¹⁶⁾。研究の進展とともに新たな課題が生じており、精神科医は正しい理解と、当事者ご家

族への正確な説明が求められている。

ともすれば、精神疾患と遺伝に関する話題は、偏見や優生思想につながりがちであり、それらを防ぐには多様性の理解が不可欠である。笠原は、人間の「全体」がかかわる統合失調症など精神疾患の追究には、大きな数の統計と同じくらいにケース報告が重要であることを論じ、例として Genain Quadruplets の研究を挙げた⁵⁾。1930 年代に生まれた一卵性の 4 人の女兒は、16 歳から 24 歳と発症時期こそ違え、全員が統合失調症と診断されたが、その発症時期、病像、経過は 4 人それぞれで異なっていた^{8, 9)}。個々の患者の多様性を尊重する姿勢にこそ、ゲノム研究から得られた知見の誤用を避けるヒントがある。

2. ゲノム研究による精神疾患の診断、病態解明、治療薬開発について

すでにゲノム研究により得られた知見が精神疾患の診断や治療に直接役立てられることも現実のものとなりつつある。例えば過剰驚愕症は、グリシン受容体 α サブユニットをコードする *GLRA1* の遺伝子変異により、予期せぬ聴覚および触覚刺激に対して過剰な筋収縮を引き起こされる希少疾患である。当事者は、その過度な驚愕反応を周囲から嘲笑され、臆病者などと揶揄されたり、あるいは転倒時の過剰な筋収縮により受け身が取れず、重篤な怪我を負うリスクに常に曝されたりと、日常生活のあらゆる面で生きづらさを感じることもある。当科で経験した過剰驚愕症の患者も、症状により生活に支障をきたし抑うつ状態となり、精神科を受診し双極性障害と診断されていた。数十年の経過の後、当科で行ったゲノム解析の結果、*GLRA1* 遺伝子にナンセンス変異が検出され、過剰驚愕症と診断することができた。対症療法薬であるベンゾジアゼピン受容体作動薬が開始され、症状は改善した。患者は、「ずっと臆病者と言われて辛かったです、原因がわかって心が晴れました。」「もっと早くみつけてほしかった。こういう病気があることをわかっていれば、こんなにつらい思いはしなくてすんだのに。」「今一番思うのはこの病気で苦しんでいる若い子たちを早く救ってあげてほしい。自分と同じ思いはしてほしくない。」と今後の精神科医療に対する強い期待を述べた¹⁴⁾。

しかしながら、上記の例のようにゲノム研究から得られた知見を精神科臨床に直接活かせることは未だ少なく、精神疾患の病態解明、治療薬開発をめざしてゲノム研究が進められている。抗精神病薬の歴

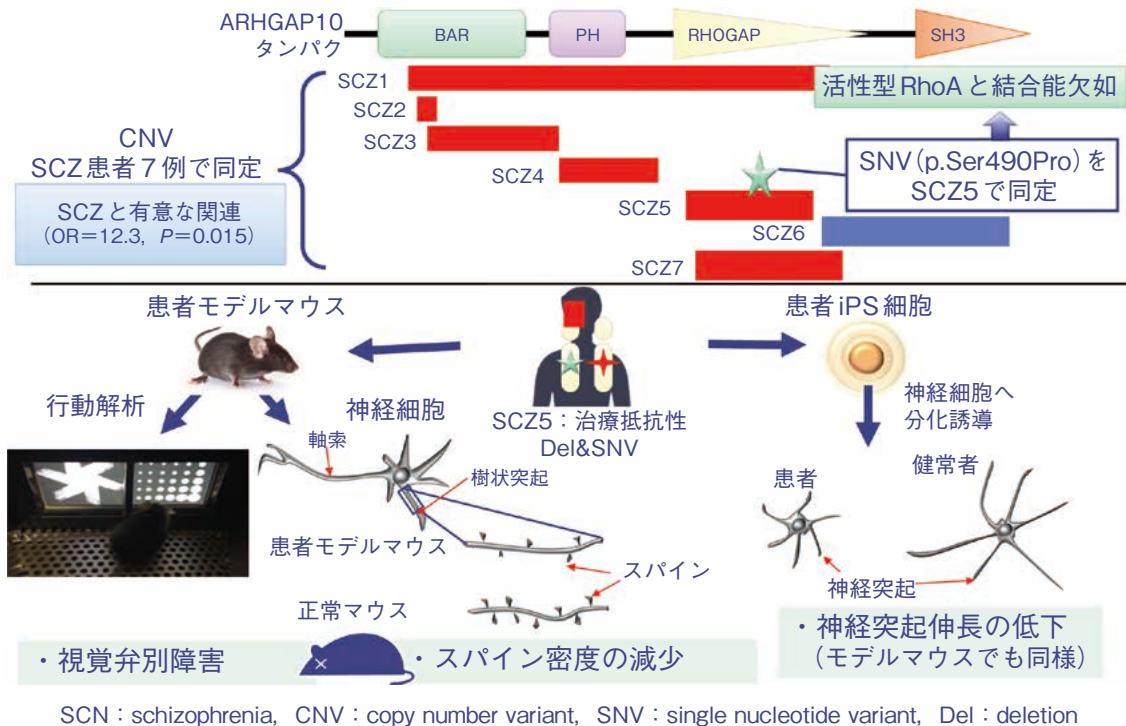


図2 ARHGAP10バリエーション同定からモデル細胞・動物の表現型同定

■ 欠失 ■ 重複
(文献13より改変)

史は1946年のクロルプロマジンの登場から始まるが、元来、抗ヒスタミン薬の1つとしてフランスで合成されたクロルプロマジンは、その後統合失調症の治療薬としての有用性が着目され、瞬く間にヨーロッパ全土・さらに全世界に広がった。これらは本来別の疾患の治療目的に作られた薬が、偶発的に統合失調症にも効果があるとわかった例、すなわちセレンディピティの産物である。その後の創薬は、より効率的、計画的に治療薬を探し出すために、特定の生物現象に影響を与える化合物を次々とスクリーニングしていく、表現型スクリーニングという方法が主流となっていった。この方法では特定の表現型の変化に着目して薬を選抜するため、その薬の分子生物学的な標的対象は、後になって同定されることも多かった。

近年では、ゲノム科学の発展とともに、疾患ゲノム解析により同定された遺伝子に関連するタンパクや分子を予め標的に定め、大量の化合物ライブラリーを効率よく流すことでよりハイスループットな選定を行う、ゲノム創薬が主流となっている。特に、有病率の低い希少疾患のゲノム変異に着目したゲノム創薬から、発症頻度の高い疾患の治療薬が誕生する例もしばしばあることは着目に値する。例えば、破骨細胞の先天的な骨吸収障害により全身の骨硬化が進む病気である大理石骨病は、約10万人に1人

の割合で発症する希少疾患であるが、疾患ゲノム研究により複数の原因遺伝子が報告されている。骨粗鬆症治療薬であるデノスマブは、大理石骨病の原因遺伝子の1つである *TNFSF11* に着目し、この遺伝子がコードする RANKL タンパクを標的としたモノクローナル抗体として開発され、後天的な骨吸収障害を惹起させることによって骨密度と骨代謝が著明に改善する。また、糖尿病治療薬である *SGLT2* 阻害薬は、腎尿細管におけるグルコースの再吸収障害により尿中へ糖を排出してしまう、遺伝性腎性糖尿病の病態を模倣することで血中の糖を下げることに成功している。こちらも、ゲノム解析により希少疾患である遺伝性腎性糖尿病の原因遺伝子として *SGLT2* が同定されたことが、この薬の誕生のきっかけとなっている。

精神疾患においても、頻度のまれなゲノムバリエーションを起点とした病態解明と治療薬開発の取り組みがなされており、その1例を紹介する。筆者らの研究グループは、日本人の統合失調症患者を対象としたCNV解析の結果、神経発達や心循環系機能に関連する RhoGAP ファミリーに属する *ARHGAP10* 遺伝子のCNVを患者5名(欠失4名、重複1名)で同定し、統合失調症の発症と統計学的に有意に関連することを見いだした。また *ARHGAP10* 遺伝子の欠失をもつ患者の中の1名は、対側アレルに機能喪

失型の SNV を有していた (図 2 上段)。ARHGAP10 タンパクは、脳を含め生体内に広く分布し、Rho キナーゼなどの活性制御を介し、アクチン細胞骨格制御といった種々の生理機能の調節に関係している。筆者らの研究グループは、ARHGAP10 遺伝子変異の病態生理学的意義を明らかにするために、ARHGAP10 欠失と SNV を両方有している患者の遺伝子型をモデルとして、ゲノム編集技術により遺伝子改変マウスを新規に作製するとともに、同患者から樹立した iPS 細胞を神経細胞へ分化させ、マウスモデルと iPS 細胞モデルにおける当該変異の影響を解析した。その結果 ARHGAP10 欠失/SNV モデルマウスの行動解析により野生型マウスに比べて視覚弁別障害が低用量のメタアンフェタミンにより誘発されやすく、また内側前頭前野において神経細胞のスパイン密度が有意に低下していることが示され、総じて統合失調症様の表現型をとることが認められた。さらに、マウス由来の培養神経細胞と iPS 細胞由来の神経細胞のどちらにおいても神経突起の伸長およびその分枝数が減少するという表現型が認められ、神経発達における障害が示唆された (図 2 下段)。さらに、Rho キナーゼ阻害薬により、iPS 細胞由来神経細胞の突起長伸長の改善を認めた¹³⁾。これらの証左を踏まえ、Rho キナーゼ阻害作用を持つ化合物を候補とし、治療薬開発を進めている。

おわりに

本稿で述べたとおり、精神科医療において遺伝の問題は忌避され、当事者・ご家族にゲノム医療の成果に基づいた情報提供を十分にできていない。実際、2021 年 12 月 24 日現在、1,651 名の臨床遺伝専門医のうち精神科医は 11 名に過ぎない。遺伝カウンセリングとは、遺伝や遺伝子 (ゲノム) が関係する疾患や体質について、さまざまな問題や不安を抱える当事者・ご家族を対象として、お話を伺ったうえで、ゲノムと医療の情報をできるだけわかりやすく説明し、心理社会的なサポートを行うものであるが、前述の臨床遺伝専門医の現状から推し量るに、精神科医療においては十分とはいえない。ゲノム医療の成果を精神科医療に活かすために必須の適切な遺伝カウンセリングが提供されるべく、精神科医のリテラシー向上をめざし、精神科専門医制度にゲノム医療に関する事柄を取り入れることも必要であろう。

何より、当事者・ご家族の精神医学研究への切実な願い、「発症の原因や病気のメカニズム解明」「新規治療法の開発」に応えるため、病態解明と病態に

基づく創薬に向けた研究の遂行と、人材の育成を進めることが不可欠である。

謝辞

本論文で触れた研究は、多数の当事者・ご家族や研究者のご協力、さらに日本医療研究開発機構 (AMED) からの支援 (JP21dk0307087, JP21wm0425007, JP21ak0101113, JP21dk0307103) などにより進めている。ご協力・ご支援をいただきました方々に御礼申し上げます。

利益相反

林優は開示すべき利益相反は存在しない。

加藤秀一は以下の企業との COI 関係がある。

講演：大塚製薬株式会社

尾崎紀夫は以下の企業との COI 関係がある。

奨学寄付金：大日本住友製薬株式会社、エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、株式会社地球快適化インスティテュート、Meiji Seika ファルマ株式会社、アステラス製薬株式会社、ファイザー株式会社

講演：ファイザー株式会社、大塚製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社

原稿謝金：ファイザー株式会社

共同研究：地球快適化インスティテュート株式会社、大日本住友製薬株式会社、大正製薬株式会社

文 献

- 1) Bourgeron T (2015) From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*, 16 : 551-563.
- 2) De Rubeis S, He X, Goldberg AP, et al (2014) Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 515 : 209-215.
- 3) 藤井乙男 (1938) 諺の研究. 京文社書店.
- 4) Harrington A (2012) The fall of the schizophrenogenic mother. *Lancet*, 379 : 1292-1293.
- 5) 笠原嘉 (2005) 巻頭言 一例報告のこと. *心と社会*, 36 : 5-7.
- 6) Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, et al (1994) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*, 51 : 442-455.
- 7) Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, et al (2017) High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry*, 22 : 430-440.
- 8) Mirsky AF (2019) Monte S. Buchsbaum and the

- Genain quadruplets. *Psychiatry Res*, 277 : 70-71.
- 9) Mirsky AF, Bieliauskas LA, French LM, et al (2000) A 39-year followup of the Genain quadruplets. *Schizophr Bull*, 26 : 699-708.
- 10) 夏苺郁子 (2020) 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—当事者・家族の立場から補足すること—。精神神経学雑誌, 122 : 509-513.
- 11) 令和元年 7 月 2 日 日本学術会議基礎生物学委員会・統合生物学委員会・基礎医学委員会合同 ゲノム科学分科会 臨床医学委員会 臨床ゲノム医学分科会, 脳とこころ分科会, 腫瘍分科会 (2019) ゲノム医療・精密医療の多層的・統合的な推進。学術の動向, 24 : 84-85.
- 12) Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, et al (2020) Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*, 180 : 568-584.
- 13) Sekiguchi M, Sobue A, Kushima I, et al (2020) ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk. *Translational Psychiatry*, 10 : 247.
- 14) 瀬名波徹, 石塚 佳奈子, 久島 周, 他 (2020) 分子精神医学の気になる進歩: ゲノム医学領域の進展を中心に。精神科, 36 : 92-97.
- 15) Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al (2009) Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460 : 744-747.
- 16) Turley P, Meyer MN, Wang N, et al (2021) Problems with using polygenic scores to select embryos. *N Engl J Med*, 385 : 78-86.

■ ABSTRACT

How can genomic research meet the expectations of patients and their families?

Yu Hayashi, Hidekazu Kato, Norio Ozaki

Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine

Patients with mental disorders and their families would suffer not only from the disadvantages caused by the mental disorder itself, but also from the distress caused by attributing the cause of the disorders to their own “nature” and “nurture” (i. e. their parents and themselves). In addition, treatments based on the pathogenesis of mental disorders have yet to be developed. In this situation, there are increasing expectations for psychiatric genomic research. Genomic studies of mental disorders have revealed that specific genomic information does not explain specific mental disorders in general, and that various factors are involved in their pathogenesis. Some new genomic insights can be used directly in the diagnosis and treatment of mental disorders. It is necessary to improve the psychiatrists’ literacy of genomic medicine so that they can provide appropriate genetic counseling in psychiatric clinical situation. Furthermore, it is essential to elucidate the pathogenesis of psychiatric disorders and to conduct drug discovery research based on the pathogenesis, which is the sincerest wish of patients and their families for psychiatric research, and it is necessary to promote the development of human resources for this purpose.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (3) : 117-122, 2022)
