精神疾患の克服と

障害支援にむけた研究推進の提言

2023 年４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

日本社会精神医学会

日本摂食障害学会

日本不安症学会

日本睡眠学会

日本臨床精神神経薬理学会

日本老年精神医学会

日本認知療法・認知行動療法学会

日本脳科学関連学会連合

目次

1．精神疾患研究推進の必要性 p.3

2．2018 年「精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進の提言」以降の精神疾患研究の進歩 p.5

3．精神疾患の３つの研究フェーズの現状と取り組むべき課題

1 精神保健疫学研究の現状と取り組むべき課題 p.8

1-1 国民全体のメンタルヘルスの問題を同定する研究における課題

1-2 国民全体のメンタルヘルスの問題に対応する研究における課題

2 精神疾患の病態解明研究の現状と取り組むべき課題 p.10

2-1 精神疾患の病態を発見する研究における課題

2-2 精神疾患の病態メカニズムを見出す研究における課題

3 精神疾患の診断法・治療法の開発と普及研究の現状と取り組むべき課題 p.15

3-1 精神疾患の病態メカニズムに基づく診断法・治療法の開発研究における課題

3-2 精神疾患の既存の診断法・治療法を最適化する手法の開発研究における課題

3-3 最適化された診断法・治療法の診療現場への実装手法の開発研究における課題

4．精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進の提言のまとめ p.21

5．用語集 p.24

6．参考文献 p.30

7．提言作成メンバー p.35

１．精神疾患研究推進の必要性

2018 年に発表した「精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進の提言」以降に生じた状況の変化と研究進展を踏まえ、当事者・家族のニーズに適う成果につなげる研究の必要性及びその具体的方策を提示することを企図し、表紙に記載した 12 学会が精神疾患及び精神疾患に伴う障害を克服するため、本提言をまとめた。また、表紙に記載した下記の日本脳科学関連学会連合からも賛同を得た。

疾患が引き起こす生活障害の指標である Years Lived with Disability (YLDs) は、2019 年時点で全世界でも日本でも精神疾患が第 2 位である [1)]。約 150 万人の統合失調症患者が外来治療中で、約 34 万人の患者が入院中であり、うつ病や双極性障害などの気分障害の患者数は約 300 万人、自閉スペクトラム症や注意欠如・多動症などの神経発達症の患者数は約 84 万人、認知症の患者数は約 230 万人に上る [2)]。さらに新型コロナウイルス感染症の感染拡大の影響で、全世界でうつ病は 27.6%（5320 万人）、不安症は 25.6%（7620 万人）増加した可能性が指摘されている [3)]。また、大部分の精神疾患に共通する特徴として、診断基準を満たす状態であっても医療機関を受診していない人の割合が 50%を超える [4)]。

大部分の身体疾患の発症リスクが加齢とともに上昇するのとは対照的に、精神疾患は若年で発症しやすく、その影響はライフコース全体に及ぶ。日本は、38 の先進国の中で子どもにおける健康は世界 1 位であるのに対して、精神的幸福度は 37 位と低迷しており、大きな問題となっている [5)]。またライフステージごとの大きな課題として、

発達期では神経発達症が精神疾患分野だけでなく教育現場においても重要課題となっている。成人期では就労者のうつ病等の精神疾患が医療・福祉等のコストだけでなく、精神疾患により休職している状態（アブセンティーイズム）、精神疾患に罹患しても出勤はしているが、就労遂行能力が低下している状態（プレゼンティーイズム）による損失が大きく、産業界でも重要問題となっている。高齢期では認知症の患者数は今後ますます増加することが想定され、社会的にも重要課題となっている。

統合失調症やうつ病などの診断は、特徴的な精神症状や経過を組み合わせて行われており、操作的診断基準と呼ばれている。よって、現在の精神科診断は、客観的評価指標がなく、脳病態を十分には反映していない。実際に、国際的診断基準である *DSM-IV* のある診断を持つ患者のうち約 5 人に 1 人はさらに 2 つ以上の診断基準を満たしており、その妥当性が問題とされている[6)]。エビデンスに基づく客観的な指標を用いた診断法の開発は精神医学全体の緊急かつ最重要な解決すべき課題である。上市されている精神科の治療薬は、平均すると患者の約半数にしか有効でない[7)]。精神疾患では強いプラセボ反応が認められることを踏まえると[8)]、現在の治療薬の有用性は十分ではなく、新たな治療法の開発が必要である。

さらに、精神疾患によって生活機能が障害されるだけでなく様々な身体疾患の発症リスクが上昇すること、統合失調症は一般人口と比較して寿命が 14.5 年短いこと等が示されている[9)]。それらを含めた年間の経済損失はうつ病によるものが約 3 兆 900 億円、統合失調症が約 2 兆 7700 億円、不安症が約 2 兆 4000 億円に上ることを示した研究がある[10)]。

精神疾患の克服とその障害の支援のためには、臨床現場、臨床研究、基礎研究、そして産業界がシームレスに連携して研究を推進する必要がある。我が国は、科学技術並びに医療水準が高く、国内の企業は精神疾患治療薬及び医療機器や医療機器プログラムの開発に活発に取り組んでいるため、身体疾患と同様に精神疾患研究に取り組むべきと考えられる。さらに、当事者のニーズを中心とした研究テーマ設定を当事者と研究者で共同創造する土壌が整えられつつあり、欧米と異なり、臨床医かつ研究者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いる。その上、精神疾患の病態解明のツールとなる、山中伸弥教授が開発した iPS 細胞技術や非ヒト霊長類の脳科学研究では世界をリードしている。このように精神疾患解明の研究を進める能力も動機もある我が国は、精神疾患の病態解明により、その克服を目指す責務を負っている。

2. 2018 年「精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進の提言」以降の精神疾患研究の進歩

2018 年提言以降、脳科学研究戦略推進プログラムや厚生労働科学研究費等により精神疾患研究が推進され、以下の成果として結実した。

この５年の精神疾患研究の成果

精神保健疫学研究
・日本の精神疾患の生涯有病率22%、治療を受けた患者の割合34%
・動画視聴による当事者との接触が長期的にスティグマを軽減
→国民全体のメンタルヘルスの問題を同定し、その対応法を開発

精神疾患の病態解明研究
・大脳白質統合性の四大精神疾患の特異性/共通性の同定
・統合失調症における3q29領域欠失などの同定
→3万以上の大規模リソース・データベースを用いた再現研究による確固とした精神疾患患者と健常者の違いの同定
・患者iPS細胞とモデル動物による自閉スペクトラム症遺伝子の一つである*POGZ*遺伝子の神経発達機能不全の発見
→同定した確固とした違いに基づく新規病態の発見

精神疾患の診断法・治療法の開発と普及研究
・うつ病、統合失調症、不安症のガイドラインの公開
・日本の統合失調症の抗精神病薬単剤治療率は平均57%（0-100%に分布）
→作成したガイドラインの普及が不十分な臨床現場の実態を把握
・ガイドラインの普及・教育・検証活動による講習の教育効果の立証
→ガイドラインの社会実装の成果

国民全体のメンタルヘルスに関して、日本の精神疾患の生涯有病率が 22.0%、12 か月有病率が 5.2%であること [4)]、直近 12 か月に診断基準を満たした人のうち治療を受けた人の割合は 34%であること [4)]、さらに大都市に居住していることとインターネット依存とが関連している可能性などが示された [11)]。また、国民全体のメンタルヘルスの問題への対応に関しては、動画視聴による当事者との接触がスティグマ軽減に長期的効果があること [12)]、妊婦を対象にしたインターネット認知行動療法が軽度の精神的苦痛を持つ群においてうつ病発症予防に有効である可能性が示された [13)]。

精神疾患の病態解明研究においては、標準化したデータの収集や集約がさらに進んでおり、脳画像は１万例以上、DNA は３万例以上、神経生理や認知機能は３千例以上、死後脳は 250 例以上が収集されており、多施設の大きなサンプルサイズでの再現研究を行える体制が確立した。その結果、画像研究においては、統合失調症、双極性障害、

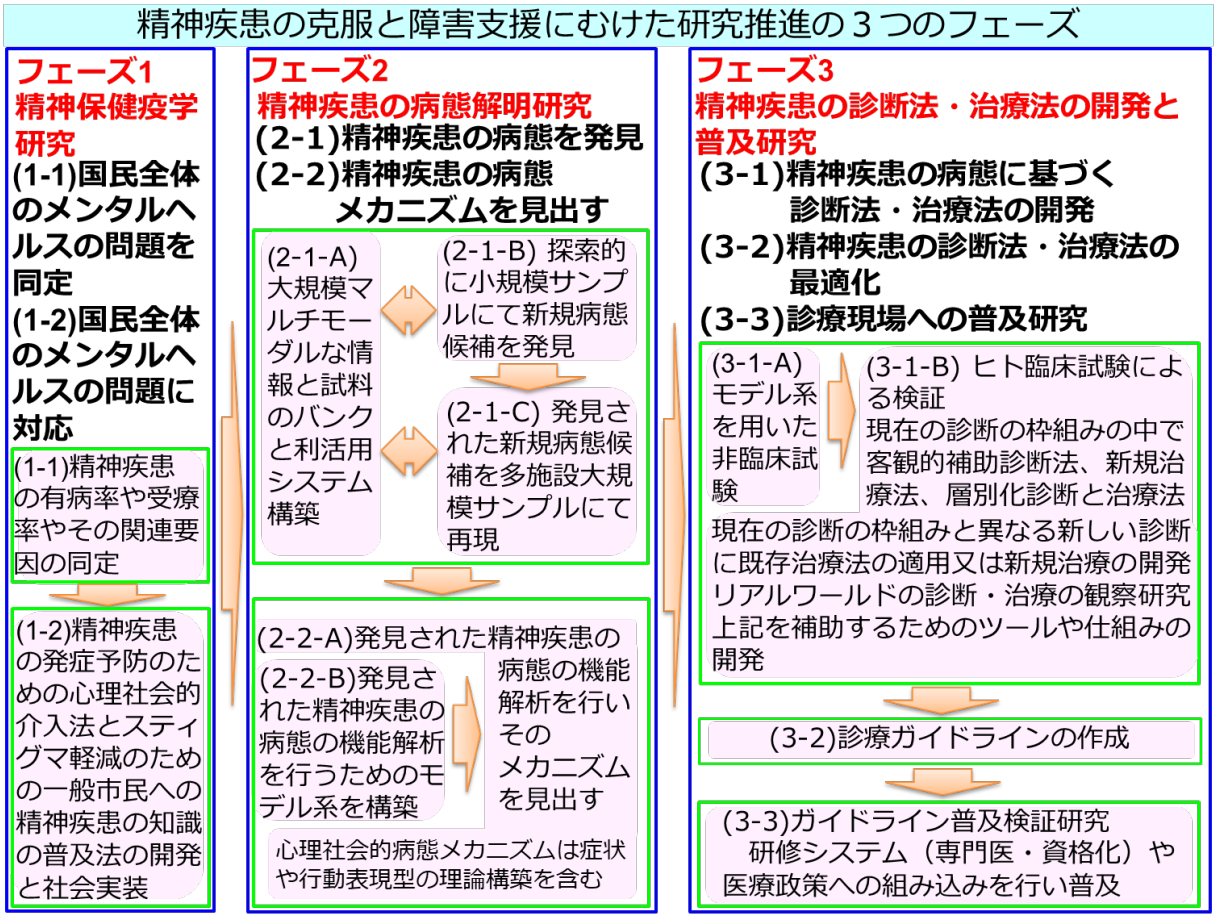
自閉スペクトラム症、大うつ病性障害における白質統合性の健常者との違いについて多施設の大規模サンプルで疾患横断的な報告が世界に先駆けてなされた[14]。また、統合失調症における 3q29 領域や 22q11.2 領域の欠失などが見出されている[15]。このように、多施設の大きなサンプルサイズでの再現研究により精神疾患と健常者の違いが同定されるようになった。更に、確固とした違いについてのメカニズムの検討も進められており、自閉スペクトラム症遺伝子の一つである *POGZ* 遺伝子については、患者 iPS 細胞から分化させた神経細胞系とモデル動物を組み合わせた解析にて神経発達系の機能にかかわることが見出されている[16]。一方で、小さいサンプルサイズにおける病態の候補の探索的研究も継続している。例えば、双極性障害における神経細胞に特異的な DNA メチル化変化とその特徴を、次世代シーケンスを組み合わせた手法により明らかにしたという報告がされている[17]。また、自閉スペクトラム症において、脳内のドーパミン D2/3 受容体の減少が認められ、社会的コミュニケーションの困難さに関連したことが報告されている[18]。今後は、病態の候補の探索的研究を継続しつつ、大きなサンプルサイズで再現された違いのメカニズムを様々なモデルを用いて解明することにより、更なる診断法・治療法のシーズを見出す研究を継続していく。

また、今までの精神疾患の病態解明研究から見出されたシーズに基づく診断法・治療法の開発研究が進み、自閉スペクトラム症に対するオキシトシン経鼻スプレーの治療[19]や不安症に対するマインドフルネス認知療法[20]などの患者を対象としたランダム化比較試験が行われるようになった。加えて、診断法・治療法のエビデンスを集約・要約した診療ガイドラインの作成が進められ、「統合失調症薬物治療ガイドライン 2022」[21]、「社交不安症の診療ガイドライン」[22]、「高齢者のうつ病治療ガイドライン」[23]などの精神疾患のガイドラインと、他の診療領域の学会と連携して作成した「精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド」[24]と「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」[25]などが公開された。一方で、ガイドラインが十分に普及しておらず、例えば統合失調症において抗精神病薬単剤治療が推奨されているが、日本における単剤率は 57%であり、しかも、病院ごとのばらつきが大きく 0～100%であることが報告された[26]。このような実態を踏まえ、最適化された診断法・治療法を診療現場に普及させ、効果的・効率的に日常診療活動に組み込み定着させる実装科学研究も大きく進んだ。統合失調症薬物治療ガイドラインとうつ病治療ガイドラインの普及のため教育プログラムの教育効果が確認された[27]。更に、治療抵抗性統合

失調症治療薬のクロザピンのモニタリング基準に関するレビューの成果に基づいて添付文書の改訂が行われ、これまでに義務付けられていた頻回のモニタリング基準の規制緩和がなされ、その後の診療報酬改定における点数化にもつながった[28)]。また、厚生労働省より「向精神薬が自動車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」が発出されたが、これは信頼性・妥当性と感度が世界で初めて確認されたドライビングシミュレータの開発が寄与している[29)]。

3. 精神疾患の３つの研究フェーズの現状と取り組むべき課題

精神疾患の研究には、１「精神保健疫学研究」、２「精神疾患の病態解明研究」、３「精神疾患の診断法・治療法の開発と普及研究」の３つのフェーズがある。この３つのフェーズを進めていくことにより、最終的に精神疾患の克服とその障害の支援ができるものと考えられる。以下に、この３つの研究フェーズの現状と取り組むべき課題について述べる。



1 精神保健疫学研究の現状と取り組むべき課題

精神保健疫学研究によって精神疾患の有病率や受療率、その関連要因を同定することは、精神疾患への対策を考える上での基盤である。近年では、アメリカ精神医学会も精神疾患の発症に関与する社会的な環境、いわゆる社会的決定要因の重要性に言及している。わが国では前述のようにコロナ禍の前の精神疾患の生涯有病率、12か月有病率、トラウマ体験率、地域格差に関する知見が見いだされている[4, 11, 30)]。現在、うつ病、不安症等の比較的頻度の高い精神疾患の診断をつけるための情報を包括的に収集できる精神保健疫学調査用の構造化面接の日本語版開発が進められており、非専門家であっても一定のトレーニングを受けることにより使用可能となる予定である。これを用いてコロナ禍の後の精神疾患の実態やその関連要因を明らかにするための地域疫学研究を実施する必要がある。

さらに、日本を含むすべての世界保健機関（WHO）加盟国が署名しているWHOの行動計画（Comprehensive Mental Health Action Plan 2013-2030）では、アンチスティグマも含めた精神疾患予防のためのポピュレーションアプローチとハイリスクアプローチの実践が目標として掲げられている。この点に関して、わが国では労働者におけるインターネット認知行動療法によるうつ病発症予防効果が実証され[31)]、その社会実装が進みつつあり、また動画視聴による当事者との接触がスティグマ軽減に長期的効果があることが示唆される[12)]等の成果が出ている。ただ、妊婦を対象にしたインターネット認知行動療法では、軽度の精神的苦痛を持つサブグループにおいては有効性が認められたものの妊婦全体に関してはうつ病発症予防効果が認められておらず[13)]、労働者以外の集団における発症予防の介入法開発や改善が引き続き求められている。

これらを踏まえ、精神保健疫学の領域においては精神疾患の有病率や受療率を明らかにする精神保健疫学研究、社会的決定要因も含めた精神保健の関連要因を多様な集団において同定するコホート研究、多様な集団における精神疾患の発症予防のための介入をハイリスクアプローチおよびポピュレーションアプローチを通して推進するための研究が求められている。

1-1 国民全体のメンタルヘルスの問題を同定する研究における課題

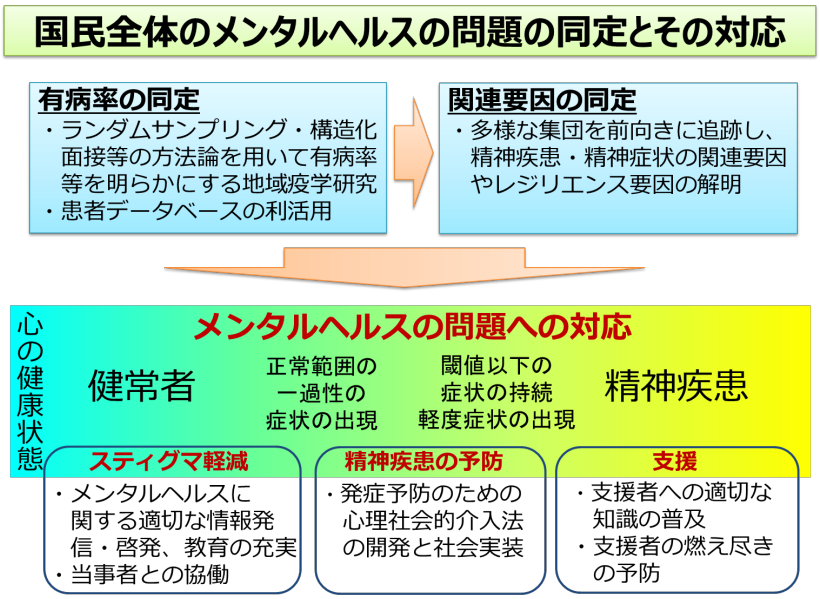
コロナ禍で大幅に精神疾患の罹患者数が増えた可能性が考えられること、およびコロナ禍の影響で受診率に関連する要因も変化した可能性があること、オンライン診療の発展等により今後受診率が変化する可能性もあること等、精神保健に関連する社会的要因が変化しており、精神疾患の有病率や受療率、関連要因に関する継続的なエビデンスの創出が求められている。このため、国際的な診断基準の変更を踏まえたうえで、ランダムサンプリング・構造化面接等の方法論を用いた地域疫学研究を行う必要性は高い。

一方で、地域疫学研究には回答率が十分に高くない等の限界があり、精神疾患の実態を明らかにするためには既存の患者データベースも合わせて活用する必要がある。既存の患者データベースの有用性をさらに高める研究を行い、地域疫学研究で得られた知見と統合することにより、それぞれの研究の限界を克服して精神疾患に関する全体像を明らかにすることができる。

また多様な集団を前向きにライフコースにわたって追跡し、社会的決定要因も含めた精神疾患の関連要因、および精神的な健康を保っている人に共通するレジリエンス要因を同定する研究を行うことも有用な対策を開発する上では重要である。既存の大規模コホート研究と精神保健疫学研究との連携の一層の深化も求められる。

1-2 国民全体のメンタルヘルスの問題に対応する研究における課題

多様な集団において、精神疾患の発症予防のための心理社会的介入法を開発し、無作為化比較試験（RCT）でエビデンスが創出されたものや既にエビデンスが創出されているものに関しては社会実装を推進する。また、当事者・支援者を含むすべての一般市民に対して適切



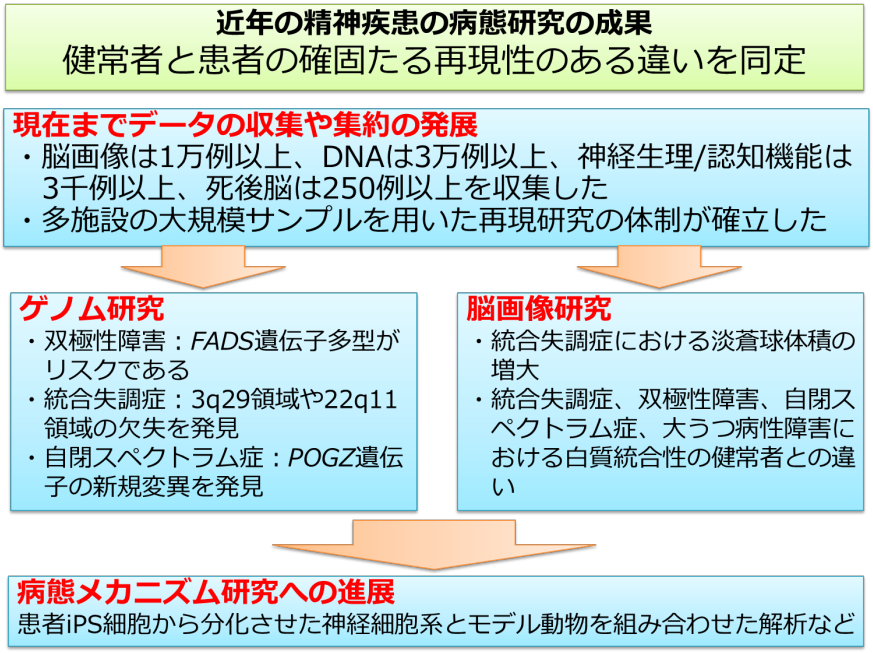
な知識を普及するための研究やスティグマの軽減に貢献する研究を行い、有用性が認められたものに関してはその社会実装を推進する。それによって、精神疾患の有無や程度にかかわらず誰もが安心して自分らしく暮らすことができる社会の実現を目指す。

2 精神疾患の病態解明研究の現状と取り組むべき課題

前項で述べたように、日本ではおよそ 4-5 人に 1 人が精神疾患を経験する可能性があり（生涯有病率 22.0%）、1 の疫学研究で見出された精神疾患の病態解明は喫緊の課題である。そのため、科学全般における技術革新を精神疾患に応用して、分子・回路病態解明研究を進める必要がある。精神疾患の当事者・家族を対象にした「如何なる精神医学研究を望むか」との調査によると、最も多かった要望が「病態の解明」であり70%を超えていた。精神疾患においては、分子・細胞・神経回路・脳・個体の多階層で生じる極めて多くの情報を意義づけ、包括的に病態を理解する必要があり、そのためには数理・情報科学の役割は極めて大きい。

基本的に精神疾患の病態は、精神疾患患者と健常者における違いであり、この違いを見出すためには、精神疾患患者と健常者の DNA、iPS 細胞を含む血液由来試料、脳画像、死後脳や臨床表現型情報等を収集する必要がある。この精神疾患患者と健常者との違いを、小さいサンプルサイズで探索的に見出す。次に、得られた所見が多施設の大きいサンプルサイズで再現されるかを確認して、確固とした違いを見出す。この精神疾患と健常者の違いのメカニズムを様々なモデルを用いて解明することにより、診断法・治療法のシーズを見出すことが分子・回路病態解明研究の目的である。見出された診断法・治療法のシーズは、3 の診断法・治療法開発に用いられる。

長年、精神疾患患者と健常者の生体試料や情報については、大学や研究所を中心とするアカデミアにて個々に収集が進められ、それらを用いた探索的な研究が主になされてきた。近年、精神科領域の多施設の共同研究体制が構築・統合されつつあり、既存データを集約して共同研究を行う COCORO（COgnitive genetics COllaborative Research Organization）や advanced COSMO（advanced COllaborative Study of MOod disorder）などが構築され、また、大量のゲノムや画像等のデータを扱う技術が精神疾患研究に導入された。その結果、統合失調症における淡蒼球体積が健常者と比較して大きいことや、双極性障害において *FADS* 遺伝子が疾患関連遺伝子であることなどが、多施設の大きなサンプルサイズの研究によって再現されてきた [32)]。現在は、



標準化したデータの収集や集約が進んでおり、脳画像は１万例以上､DNA は３万例以上、神経生理や認知機能は３千例以上、死後脳は 250 例以上が収集されており、多施設の大きなサンプルサイズでの再現研究を行える体制が確立した。その結果、画像研究においては、統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症、大うつ病性障害における白質統合性の健常者との違いについて多施設の大規模サンプルで疾患横断的な報告が世界に先駆けてなされるようになった[14)]。また、統合失調症における 3q29 領域や 22q11.2 領域の欠失[15)]や自閉スペクトラム症における *POGZ* 遺伝子[33)]の新規バリアントなどが見出されている。

これらの再現された精神疾患における違いのうち、統合失調症における 3q29 領域及び 22q11.2 領域の欠失、自閉スペクトラム症における *POGZ* 遺伝子変異などの再現性をもって発症リスクであることが確認されたバリアントについては、患者 iPS 細胞から分化させた神経細胞系とモデル動物を組み合わせた解析にて神経発達系の機能にかかわることが見出されている[16)]。また、淡蒼球の機能解析や *FADS* 遺伝子の機能解析などもモデル系を用いた解析に進んでおり、精神疾患研究は、再現される病態が見つからなかったステージから、発見した病態のメカニズムを見出すステージに移行しつつあると言える。一方で、オリジナリティのある手法で、小さいサンプルサイズにおける再現性のある病態の候補の探索的研究を引き続き行うことも必要である。こうした方策で様々な成果が得られつつあり、例えば、双極性障害における神経細胞に特異的な DNA メチル化変化とその特徴を、次世代シーケンスを組み合わせた手法により明らかにしたという報告がされている[17)]。また、PET と MRI を組み合わせた研究で、自閉スペクトラム症において、脳内のドーパミン D2/3 受容体の減少が特に視床、前部帯状回、扁桃体で認められ、社会的コミュニケーションの困難さに関連したことが報告さ

れている[18]。一方、世界の中でも日本は人口における認知症患者の割合が多く、統合失調症、双極性障害、うつ病などの精神疾患や抑うつ症状などの精神症状は認知症のリスクとなることが報告されており[34-36]、認知症の病態解明においても、その前段階のハイリスクとなる精神疾患の病態解明、治療法の確立は重要である。

他方、今までは一時点における患者と健常者の違いの検討という研究レベルにとどまっていたが、ライフサイクルにわたる精神疾患における長期的なフォローアップを行った試料・情報を用いた研究を行うべく、マイレジストリ（精神疾患レジストリ）をはじめとする疾患コホートが構築された。

次項に、目標を達成するための具体的な方法を示す。2-1 を進めることで、1 で見出された患者の病態を同定する。更に 2-2 の段階で、2-1 で発見された病態のメカニズムの同定を行う。このようなサイクルを様々な精神疾患で繰り返し、3-1 の治療や介入にて効果が明らかになれば、これらの候補が真の治療ターゲットである病因と言えるようになる。

2-1 精神疾患の病態を発見する研究における課題

A. 精神疾患の病態を発見するため、大規模・マルチモーダルな試料と情報（臨床情報、画像情報、ゲノム、神経生理、認知機能、血漿・血清、脳脊髄液、死後脳など）を収集し、データベース・バンク化し、利活用するシステムを構築する

データベース・バンク運営においては、試料・情報の収集グループと解析グループに加え、そのインターフェースとなるデータ解読グループが必要とされる。このデータ解読グループにおいては、臨床のデータを収集する人材やデータベースを構築する人材と基礎の解析を行う人材が共にデータ解読システムを開発する。このような交流の場において人材が育成され、試料・情報の適切な利活用を大規模に行うシステムが構築され、実際に活用されるようになる。既存の大規模なコホート研究との連携や既存の大規模データベースとのリンケージも推進する。

B. 最先端の科学技術を導入して探索的に小規模サンプルを用いて新規病態候補を発見する研究を行う

このフェーズでは、いわゆるヒトの試料や情報を解析することのできる基礎研究者との連携が重要な鍵となる。

C. 発見された新規病態候補について、多施設大規模サンプルによって再現する研究を行う

このフェーズでは、2-1-B で見出した新規病態候補を 2-1-A のシステムを利活用することにより、精神疾患患者と健常者との再現される違いを同定する。

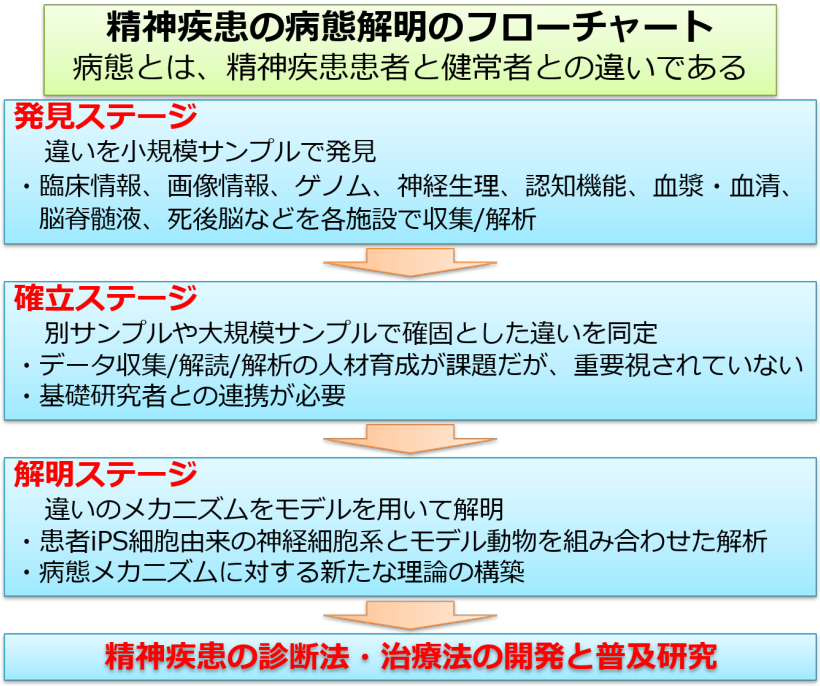
2-2 精神疾患の病態メカニズムを見出す研究における課題

A. 2-1-C にて発見された精神疾患の病態の機能解析を行い、そのメカニズムを明らかにする

発見された新規病態は、精神疾患そのものの結果ではなく、精神疾患を引き起こす原因であると考えてそのメカニズムを見出す研究を行う。その際、精神疾患患者と健常者の違いを生み出す原因であるメカニズムを探求する場合と、違いによって生じるメカニズムを探求する場合がある。

前者の例として、ある精神疾患で特定の脳部位の体積が小さいという違いが見つかった場合をあげる。この脳部位の体積が小さくなる原因のメカニズムを見出して、そのメカニズムに対して介入を行うことによって、脳部位が小さくならないようにすることを目的とする研究である。ここで見出された病態メカニズムに基づいた治療法の開発においては、脳部位の小ささは、治療法の効果に関するサロゲートマーカーであると考えられる。

後者の例として、ある精神疾患で特定のゲノム多型・バリアントが高頻度で認められるという違いが見つかった場合をあげる。このゲノム多型・バリアントが引き起こす病態に関与するメカニズムを見出し、それに対する介入を行うことで治療法を開発する研究となる。この治療法



は原則、特定のゲノム多型・バリアントを持つ患者のみに適応されるものとなる。しかし、もともと見出したものとは異なるゲノム多型・バリアントでも同様のメカニズムを引き起こす可能性や環境要因など他の要因によって同様のメカニズムを引き起こす可能性がある。その場合も当然、本治療法は該当する患者においても適応となりうる。このように、病態メカニズムを見出す研究においては、その後の治療法の開発を念頭に入れ、事前に熟慮して行う必要がある。

どちらのメカニズムを見出す研究においても、2-2-B に記載するように、その違いに特化したモデル系を構築して解析を行う必要があるので、基礎研究者との連携が不可欠である。一方で、病態メカニズムを見出す研究は、物質や分子に還元できるものに限らない。精神疾患においては、症状や行動レベルの健常者との違いである表現型が精神病態そのものである。その病態メカニズムに対する新たな理論を構築することそのものが、精神疾患の病態メカニズムを見出す研究であると言える。症状や行動レベルの違いのメカニズムに基づいた治療法の開発においては、その侵襲性が低いこと、ヒト以外のモデル系での検討が困難であることから、後に述べるように非臨床試験を経ずに臨床試験から開始される。

B. 2-1-C にて発見された精神疾患の病態の機能解析を行うためのモデル系を構築する

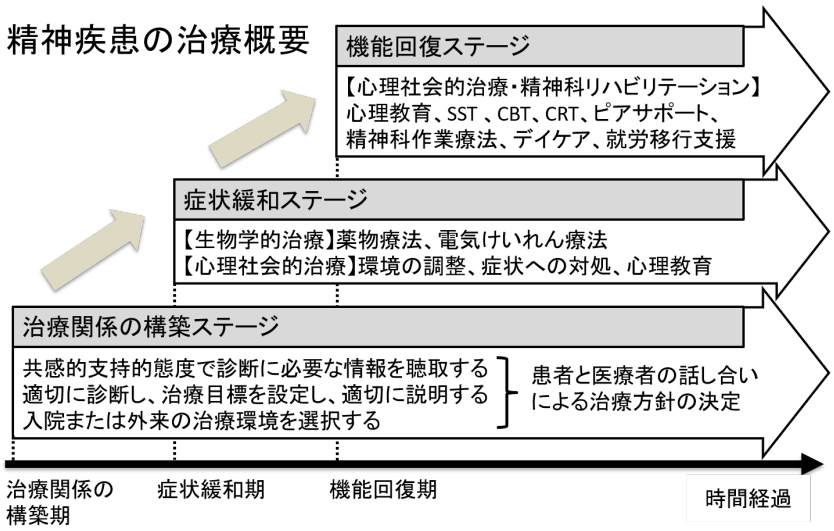
精神疾患における違いに特化したモデル系は、多くはないのが現状である。例えば、脳画像研究では特定脳部位の大きさの違いが様々な精神疾患で見出されているが、その大きさの違いの病態は未だ不明である。また、全ゲノム関連解析で疾患との関連が見出された遺伝子多型や稀なバリアントとして見出されたコピー数バリアントについて、その機能を明らかにする方法は一律ではない。どのような遺伝子のどのような部位にあるものであるかで全く異なる研究手法が必要となる。このように、見出した再現される病態毎にそれに合わせたメカニズムの研究が必要であり、その手法すら確立していない場合は、そのモデル系そのものの構築から行う必要がある。このような研究は、基礎研究者との連携によってはじめて可能となるものであり、そのための相互理解を常日頃から促進する必要がある。今まで汎用されてきた遺伝子改変動物や薬理学的モデルや細胞を用いたモデル系に加えて、今注目されているモデル系としては、ゲノムのバリアントがある患者の iPS 細胞を用いたものや、行動を指標とした動物モデルではな

く精神疾患患者における脳の体積や皮質厚などの形態の違いを指標とした動物モデルなどが挙げられる。

3 精神疾患の診断法・治療法の開発と普及研究の現状と取り組むべき課題

診断法・治療法の開発と普及研究においては、精神疾患の病態解明研究から得られた有望な成果を実践的なモデル・理論・技術・手法へと転換し、診断法・治療法を開発する。開発した診断法・治療法は、臨床試験を通じてヒトに適用し、患者群における有効性と安全性、生活の質の向上に資するエビデンスの確立を目指す。こうして蓄積された既存のエビデンスを集約・要約し、診断法・治療法を臨床現場で最適化するためのガイドラインやマニュアルを作成する。そして、最適化された診断法・治療法を臨床現場に実装し、普及を通して国民全体のメンタルヘルスの保持・増進を進めていく。

精神疾患の診断と治療は、治療関係の構築ステージから始まり、症状緩和ステージが加わり、最後に機能回復ステージが加わることで回復を目指すものである。治療関係の構築ステージでは、共感的支持的態度で診断に必要な情報を適切に聴取し、診断し、治療目標を設定して、当事者に説明を行い、共同で治療方針を決定する（共同意思決定：Shared Decision Making：SDM）。精神疾患の診断は、症状と経過からなされる。症状は患者の主観的体験を聴取し経過は記憶に頼るため、十分な精神科臨床の研鑽が必要である。現時点においては精神疾患の客観的指標はなく、検査は主に精神疾患以外の疾患を除外するために使用される。症状緩和ステージでは、脳に直接働きかけ、脳神経系の機能回復を促す生物学的治療として、薬物治療とニューロモデュレーション（電気けいれん療法、経頭蓋磁気刺激療法など）を行う。心理社会的治療としては、環境の調整、症状への対処、心理教育を行う。機能回復ステージでは、心理社会的治療や精神科リハビリテーションとして、様々な治療理論に基づいた心理



教育、社会生活スキルトレーニング（SST）、認知行動療法（CBT）、認知機能改善療法（CRT）、作業療法のように十分な訓練を積んだ者が施す特殊療法のみならず、支持的精神療法をベースとした日常における支援を社会的なサポートの仕組みの中で行っていく。このような心理社会的治療は精神科治療に特徴的なものであるが、昨今、がんなどの器質的疾患やめまいなどの機能性疾患においても総合的な疾病予防や診断・治療を行う医療の潮流を受け、注目されている。

精神科医療では、まず治療関係の構築ステージにおいて、精神科医をはじめとする看護師、心理士、薬剤師、作業療法士などの精神疾患関連専門職のトレーニングが必要であり、そのための補助ツールの開発が求められている。補助ツールには、教育方法の開発と、診断精度を高めるために必要な情報を客観的に得られる診断法の開発の二つがある。教育方法の開発は、EGUIDE プロジェクトにて進められ、たった一日の講習にてガイドラインの内容の理解が顕著に向上するという成果を上げている[27)]。客観的な診断法の開発は、統合失調症やうつ病などを中心に進められている。

症状緩和ステージや機能回復ステージにおける生物学的治療法の開発においては、海外で認可された薬剤が日本においても臨床試験にて有効性が確認され、臨床に導入されている。生物学的治療法の開発においては、非臨床試験から開始し、ヒトを対象とした臨床試験に進むのに対し、心理社会的治療の場合は必ずしも物質レベルまで還元する必要はなく、理論やモデルに基づきヒトを対象とした臨床試験から開始されることがしばしばある。海外では有効性が確立されていたうつ病や不安症に対する認知行動療法は、日本でも臨床試験から有効性を確認し、臨床に導入された[37)]。また、精神科医が主導する RCT の段階を目指した臨床試験が、心理社会的治療やニューロモデュレーションなどで盛んに行われている。

このような臨床試験で蓄積されたエビデンスは、集約・要約し、診断法・治療法を臨床現場で最適化するためのガイドラインを作成していくフェーズに進められている。わが国では、他の医学領域に先駆けて当事者や家族が作成メンバーとしてエビデンスを吟味する形で共同作成した「統合失調症薬物治療ガイドライン 2022」[21)]や「社交不安症の診療ガイドライン」[22)]などが公表された。

作成されたガイドラインについては普及のフェーズに進んでいくが、どの医療領域においても、エビデンスにて推奨されている治療と実際の臨床現場での治療には大きな乖離があることが知られている。精神科領域においても、今まで述べたような臨床と

研究の集大成であるガイドラインが十分に普及しておらず、例えば統合失調症において抗精神病薬単剤治療が推奨されているが、日本における退院時の単剤治療率は 57%であり、しかも、病院ごとのばらつきが大きく 0～100%であることが報告されている[26)]。ガイドラインにて集約されたエビデンスを普及させるための方法論を開発する研究は実装科学研究と呼ばれているが、海外での研究が中心で日本の医学領域ではほとんどなされていない。精神科領域では、いち早くこの社会実装研究に取り組み、精神科医が統合失調症やうつ病のガイドラインの講習を受けることによる抗精神病薬の単剤治療率などの診療の質の向上についての検証を行っている[38)]。また、普及のためには、医療の制度や仕組みを変えていくことが必要であり、その根拠となるエビデンスを創出する研究が重要な役割を果たす。治療抵抗性統合失調症に唯一適応のあるクロザピンは、諸外国と比較して日本での普及率が極端に低いという問題がある。クロザピンには無顆粒球症などの重篤な副作用があるため血液検査モニタリングが必要であるが、日本では海外と比較して厳しい規制となっており、普及を阻害する要因の一つであった。そこで、精神医学関連の 4 学会が協力してクロザピンによる無顆粒球症発症リスクが海外と同等であることなどのエビデンスを示すことにより、添付文書の改訂やその後の診療報酬改定における点数化にもつながった[28)]。

次に、目標を達成するための具体的な方法を示す。2 で見出された患者の病態メカニズムに基づいて、3-1 を進めることで、新たな診断法や治療法を開発する。開発した診断法・治療法を集約したガイドラインを 3-2 にて作成し、作成したガイドラインを 3-3 にて普及し、広く国民の医療と福祉に貢献する研究を推進する。

3-1 精神疾患の病態メカニズムに基づく診断法・治療法の開発研究における課題

A. 病態メカニズムに基づいたモデル系を用いて有効性・安全性が担保された介入法を非臨床試験にて開発する

精神疾患の病態解明研究で見出された知見に基づいて新たな診断法・治療法を開発する。モデル系を用いて、薬効薬理試験、安全性試験、薬物動態試験などの非臨床試験を行う。精神疾患の病態解明研究にて見出されたメカニズムに基づくターゲットを定めて開発を行う。

治療薬の開発においては、モデル系を用いた化合物のスクリーニングから始める必要があり、製薬会社などの企業が中心となった上で、該当メカニズムのモデル系を開発した研究者との連携が重要な役割を果たす。

B. 病態メカニズムに基づいて開発された診断法・治療法をヒト臨床試験で検証する

心理社会的治療法や客観的診断法の開発の多くは、臨床試験より開始される。ヒト臨床試験は、健常者で安全性を確認する第一相試験、安全性が確認された用量の範囲内で少数の患者で安全性及び有効性・用法・用量を調べる探索的な第二相試験、それまでに検討された有効性を証明し安全性を検討するための第三相試験（二重盲検法が用いられる）からなる。特に第三相試験には莫大な費用が必要となり製薬会社や医療機器会社が主導してアカデミアと連携して行うことが多い。

診断は治療の指針であり、治療そのものと不可分であるため、診断法と治療法の開発は一つのものとして扱う。診断法・治療法の開発については、以下のようなものがある。

精神疾患の病態メカニズムに基づく診断法・治療法の確立

病態メカニズムに基づいた介入法を非臨床試験によって開発
- 病態メカニズムに基づいて診断・治療のコンセプトを決定
- 動物・培養細胞・シミュレーションなどで有効性と安全性を実証
- 臨床研究者、基礎研究者、企業との連携が必須

患者群における有効性と安全性を臨床試験にて実証

・現在の診断の枠組みで
①客観的な診断補助法を開発
②新たな治療法を開発
③層別化した患者の診断法と、それに対する新たな治療法を開発
　層別化診断法は従来の症状と経過の情報に加え、バイオタイプに基づいて行う
④現在の治療の成功率の高い患者を層別化する診断法を開発

・現在の診断の枠組みと異なる新たな診断の枠組みで
⑤既存治療法の転用による治療法を再開発（リポジショニング）
⑥新たな治療法を開発

・⑦リアルワールドにおいて診断や治療が有用であることを示す観察研究等
①～⑥と⑦は、ガイドライン作成時にお互いに補完しあう対のエビデンスである

・⑧①～⑦の実施を補助するためのツールや仕組みを開発
・客観的な評価法の開発や評価システム(社会機能やQOLなど)を開発
・成功率を向上させるための治療開発の臨床試験方法論や仕組みを開発
・開発基盤として企業とアカデミアの臨床試験データのシェアリングシステムを開発

① 現在の診断の枠組みの中における客観的な診断補助法の開発
② 現在の診断の枠組みの中における新たな治療法の開発
③ 現在の診断の枠組みの中における層別化した患者の診断法及びそれに対する新たな治療法の開発
④ 現在の診断と治療法の枠組みの中における現在の治療の成功率の高い患者を層別化する診断法の開発
⑤ 現在の診断の枠組みと異なる新たな診断法に対して既存の治療法を適用する開発

⑥ 現在の診断の枠組みと異なる新たな診断法に対する新たな治療法の開発
⑦ リアルワールドの診療場面において診断や治療が有用であることを示す観察研究
⑧ 上記①～⑦の実施を補助するためのツールや仕組みの開発

現在の診断の枠組みの中における客観的な診断補助法や新たな治療法の開発が必要なことは言うまでもない。今後はそれを超えて、③や④の層別化した患者の診断法や新たな診断法の開発を、従来の症状と経過の情報に加え、バイオタイプ（脳画像、ゲノム情報、行動データ、生体情報や生活情報などの客観的なデジタルデータ）に基づいて行う。新たな生物学的治療法は、非臨床試験にて有効性と安全性が担保されたものが候補となる。心理社会的治療は、構築した理論体系に基づいたものが候補となる。なお、他の国で既にエビデンスが得られているものであっても、日本でのヒト臨床試験が必要である。生物学的治療は侵襲性が大きい一方で、心理社会的治療の多くは侵襲性が小さいため、患者は心理社会的治療を好むことが多い。よって、⑤「現在の診断の枠組みと異なる新たな診断法に対して既存の治療法を適用する開発」の例として、生物学的治療が必要な患者と必要でない患者に分ける診断法の開発などがある。①～⑥の最終的な検証は RCT で行い、⑦はリアルワールドデータを用いた検証となっており、この 2 者は補完的なエビデンスであり、これを踏まえてガイドラインが作成される。

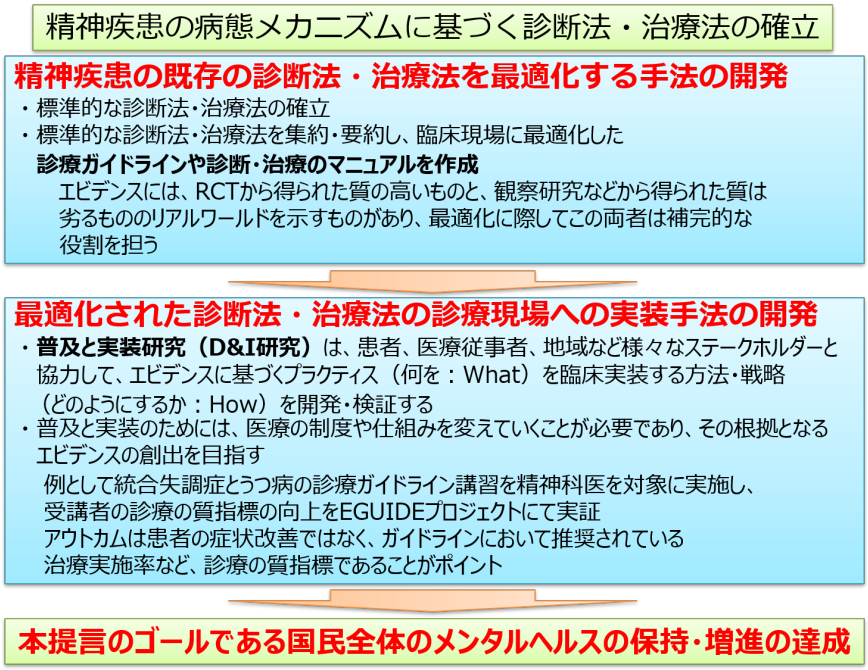
⑧の「ツールや仕組みの開発」が必要な理由として、精神疾患のアウトカムは症状の評価によってなされており、客観的でないため評価者によるばらつきが大きく、治療法の開発を難しくしている要因の一つとされている。よって、客観的な評価法の開発や評価システムの開発が求められている。現在の精神疾患のアウトカムは疾患ごとの特徴的な症状を評価対象にしているため、⑤と⑥の現在の診断の枠組みと異なる新たな診断法・治療法の開発のアウトカムとしては適切ではなく、社会機能や QOL などの新たなアウトカムの開発が必要とされる。この社会機能や QOL は当事者が望むアウトカムとしても知られており、特に重要であると考えられる。精神科領域では治療法開発の成功率が低いことが知られており、企業は精神科領域の薬剤の開発よりも他の領域に力を入れつつある。よって、成功率を向上させるための治療法の開発の臨床試験の方法論や仕組みの開発が求められている。開発に必要な基盤として、企業の臨床試験データ及びアカデミア臨床試験データのシェアリングシステムの開発が必要とされる。

3-2 精神疾患の既存の診断法・治療法を最適化する手法の開発研究における課題

3-1 にて開発されたエビデンスがある診断法・治療法に基づいて最適と考えられる診断法・治療法の集約とその要約による知識体系を構築し、ガイドラインを作成する。エビデンスは、主に RCT から得られた様々な交絡因子を排除した質の高いレベルのエビデンスと、エビデンスのレベルは低いもののリアルワールドで有用であることを示す観察研究や大規模データを用いた後ろ向き解析のエビデンスがあり、この両者はガイドラインの作成に関して補完的な役割を持つ。

3-3 最適化された診断法・治療法の診療現場への実装手法の開発研究における課題

3-2 にて開発されたガイドラインや標準的な治療法などの最適化されたエビデンスに基づく介入を、効果的・効率的に日常診療活動に組み込み、定着させる方法の開発、検証、知識体系構築を行い、普及させる。この学問領域を実装科学といい、実装科学の方法論に基づいて行われる研究のことを、普及と実装研究（D＆I 研究）という。この普及と実装研究の特徴は、患者、医療従事者、地域など様々なステークホルダーと協力して、既にあるエビデンス（何を：What）を社会実装する方法・戦略（どのようにするか：How）を開発・検証することである。



この普及と実装研究の例として EGUIDE プロジェクトがある。EGUIDE プロジェクトは大学を中心とする多施設共同研究にて、統合失調症とうつ病のガイドラインの講習を精神科医を対象に行い、受講者が診療した患者の抗精神病薬単剤治療率などの診療の質指標が受講していない精神科医が診療した患者よりも高いことを示してきた。ガイドラインの有用性を講習の実施という方法によって検証するものであり、アウトカムは患者の症状の改善ではなく、ガイドラインにおいて推奨されている治療である診

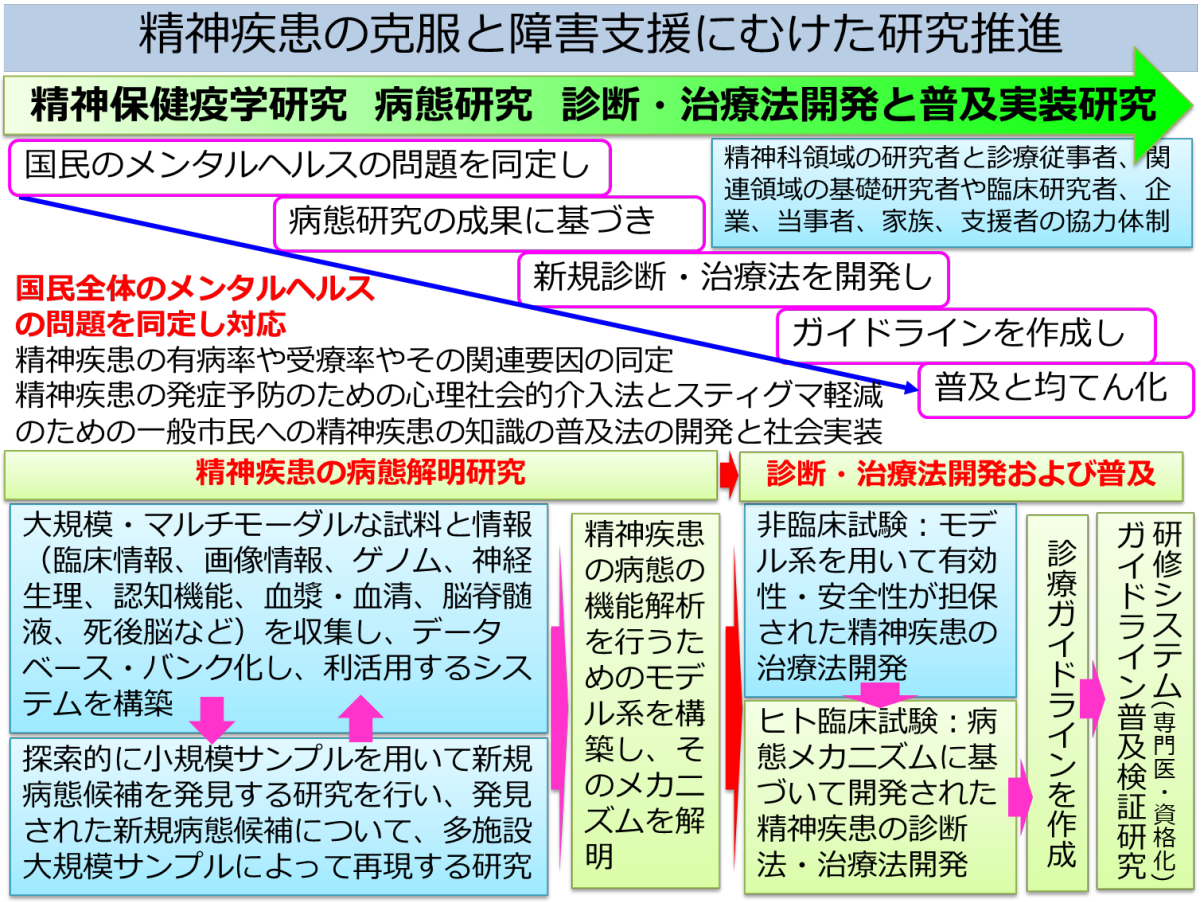
療の質指標であることがポイントとなっている。日本では精神医学領域のみならず他の医学領域でもまだほとんどなされていない研究分野であり、精神医学領域が引き続き日本の医学をリードしていくことが期待される。様々な精神疾患における認知行動療法などの心理社会的治療には、国内外においてエビデンスが得られているものがあるが、未だその普及が十分ではない。EGUIDE プロジェクトの社会実装の方法論や戦略を応用することにより、認知行動療法に適した実装手法を開発する必要がある。

このように開発された実装手法は、医療の制度や仕組みを変えていくための方法論であるため、最終的には学会等の専門医制度や精神医療政策に取り入れられるべきものと考えられる。一方で、普及のために必要な添付文書の改訂などの場合は、そのためのエビデンスを得る研究も重要であり、それぞれに対する個別の方法論を開発する必要がある。

4. 精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進の提言のまとめ

精神疾患は人々の健康や生活に大きな影響を与えている。精神疾患研究に取り組むための条件が揃った我が国で、精神疾患研究を推進することで、原因を解明し、診断法、治療法、介入法を開発することは、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。精神保健疫学研究、精神疾患の病態解明研究、精神疾患の診断法・治療法の開発と普及研究の 3 つのフェーズにおいて、精神科領域の研究者や診療従事者だけでなく、関連領域の基礎研究者や臨床研究者、企業、当事者、家族、支援者などの様々なステークホルダーが有機的に連携することによって、精神疾患を克服しその障害を支援することが可能となる。精神保健疫学研究を推進するために、精神疾患の有病率や受療率、これらの関連要因などの国民全体のメンタルヘルスの問題を同定する。同定した問題に対応するために、精神疾患の発症予防のための心理社会的介入法を開発し社会実装を行う。また、スティグマ軽減のための当事者・支援者を含む一般市民への精神疾患の知識の普及方法を開発し社会実装を行う。次に精神疾患の病態解明研究を推進するために、大規模・マルチモーダルな試料と情報（臨床情報、画像情報、ゲノム、神経生理、認知機能、血漿・血清、脳脊髄液、死後脳など）を収集し、データベース・バンク化し、利活用するシステムを構築する。最先端の科学技術を導入して探索的に小規模サンプルを用いて新規病態候補を発見する研究を行い、発見

された新規病態候補について、多施設大規模サンプルによって再現する研究を行う。このように再現された精神疾患の病態の機能解析を行うためのモデル系を構築し、そのメカニズムを明らかにする。最後に精神疾患の診断法・治療法の開発と普及研究を推進するために、病態メカニズムに基づいたモデル系を用いて有効性・安全性が担保された精神疾患の治療法を非臨床試験にて開発する。そして、病態メカニズムに基づいて開発された精神疾患の診断法・治療法をヒト臨床試験で検証する。検証された診断法・治療



法に基づいて最適と考えられる診断法・治療法の集約とその要約による知識体系を構築し、ガイドラインを作成する。最適化された診断法・治療法を診療現場へ実装するための手法の開発を行い、普及させる。

それぞれのフェーズにおける探索的な初期段階の研究は新規性があり魅力的であるように見え、研究提案が採択されやすいが、その成果が得られて次のステージに進むことについての研究提案は採択されにくい。例えば探索的な研究成果の再現性の検討や構築されたデータベースを皆で利活用するための継続的な運営や改修などである。スタートである探索的な研究は必須であり継続するものであるが、その成果が出ても、その次に進むための研究公募ではなくまた前に戻って一からやり直す研究公募が多くを

占める現状では、精神疾患患者の幸福に辿り着く研究を推進することは困難である。一方で、前回の提言の時点では、次のステージに進むことが可能な成果がまだ十分に得られていないという精神医学研究の限界があり、探索的な研究を行っては失敗し、また目先の結果を求める研究を繰り返して行うということが必要であった。しかし、2023 年の段階においては、今までとは異なり精神医学研究は確実に次のステージに進んでいる。この進んだステージを反映させた研究支援政策がなされる必要がある。

最後になるが、精神医学研究は精神疾患の発症を予防し、発症した患者さんが良くなるためにある。今の精神医学研究は今の精神医学研究者によってのみなされるものではない。過去のたくさんの患者さんがいて、その患者さんの気持ちに沿って、その患者さんを一人一人丁寧にその時点のベストを尽くして診療してきた精神科医と支援者が、どうしてもそれでは解決できなかった問題について、臨床研究や基礎研究などの方法論を駆使して多くの研究を行ってきた。そのうちのほとんどの研究は探索的なものであり、再現されたものは非常に少ない。その非常に少ない再現性の認められた研究成果を、取りまとめた集大成が診療ガイドラインである。しかし、その診療ガイドラインの普及が不十分である現実があり、実装研究手法を用いて少しでも多くの患者さんが、今よりも少しでもよくなるように我々は全力で研究を行っている。このように過去のすべての患者さん・精神医学・医療関係者の思いと努力を我々は託されて、現在の研究を推進している。ようやく、原因も病態も全く不明と言われてきた精神疾患の研究は次のステージに入ることができた。これからは、現在の我々が今できることを全力で行うことだけでなく、次の世代に我々が得てきたことを伝え、研究に専念できる環境を整備していくことが必要である。我々が巨人の肩の上にのってやってきたように、次の世代の若い人材が我々の肩の上にのって更に研究を推進することによって、精神疾患の克服と障害支援がなされるようになることを期待している。本提言を読んでいただいた精神医学・医療に関係するすべての方々に感謝し、少しでも国民全体の精神健康を促進し、精神疾患の克服と障害支援にご協力を賜りたいと考えている。

5. 用語集

和文（五十音順）

- アウトカム
  結果、成果、結論。医療においては、診療後の患者の状態など「医療の結果・成果」を表す。具体例としては死亡率、回復率、再入院率、患者満足度などが挙げられる。
- アンチスティグマ
  スティグマは差別や偏見を意味する。具体的には精神疾患など個人の持つ特徴に対して、周囲から否定的な意味づけをされ、不当な扱いことをうけることがスティグマであり、このスティグマの問題を解決する意志や姿勢がアンチスティグマである。
- 遺伝子改変動物
  遺伝子工学を用いて人為的に個体の遺伝情報を変化させた動物。その作製法により、外部から特定の遺伝子を導入したトランスジェニック動物、特定の遺伝子を破壊して欠失させたノックアウト動物などの種類がある。
- うつ病
  気分障害の一種で、抑うつ気分、意欲・興味・精神活動の低下、焦燥、食欲低下、不眠、持続する悲しみ・不安などを特徴とした精神障害。詳細は、以下の厚生労働省のサイトを参照。
  https://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_depressive.html
- エビデンス
  臨床試験や観察研究などの研究結果から導かれた科学的根拠や裏付けのこと。エビデンスは、あり・なしの二択ではなく、確実性の度合い（レベル）で示され、研究デザインや研究の質によって規定される。
- ゲノム
  遺伝子をはじめとした遺伝情報の全体。
- 構造化面接
  どのような手順でどのような質問をするかを厳密に規定し、訓練を積めば精神科医でなくとも使用できるように作成した面接手法。一方、標準的な質問は用意してあるが臨床家の判断を必要とする面接基準を半構造化面接と呼ぶ。
- コピー数バリアント (Copy Number Variation: CNV)
  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バリアント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。
- コホート研究
  対象を暴露群と非暴露群に分け、一定期間観察後に疾患の有無を調べ、暴露要因と疾病発症の関係を検討する疫学研究手法。
- 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。精神疾患では、面接による主体的体験の聴取が現在の主な診断の根拠となっているため、客観的根拠としての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さす場合もある。

- サンプルサイズ
  統計学における標本（sample）とは、母集団の部分集合を言い、サンプルサイズとはデータの個数のことで、通常 n で表される。
- 支持的精神療法
  患者のもつ内的な葛藤に立ち入ったり、パーソナリティを修正したりしようとするのではなく、患者の長所を支持しながら患者が直面している現実的な問題を解決することを目的とする精神療法。精神病圏など自我脆弱性のある患者や急性の危機的状況にある患者などに使われることが多く、限界設定、現実検討能力の強化、保証と助言、SST などの技法を使って患者を支持していく。
- 実装科学
  学際的なアプローチにより、患者、保健医療従事者、組織、地域などのステークホルダーと協働しながら、エビデンスに基づく介入（Evidence-Based Intervention: EBI）を、効果的、効率的に日常の保健医療福祉活動に組み込み、定着させる方法を開発、検証し、知識体系を構築する学問領域。インプリメンテーション・サイエンス（Implementation Science）ともいう。
- 社会生活スキルトレーニング（Social Skills Training: SST）
  困難を抱える状況の総体をソーシャルスキル（社会技能）と呼ばれるコミュニケーション技術の側面からとらえ、その技術を向上させることによって困難さを解決しようとする技法。
- 障害
  障害とは、生活上の能力障害を指し、disability の訳語である。精神障害とはきわめて幅広い概念であり、統合失調症のような重篤な精神疾患から反社会性パーソナリティ障害などのような概念も含まれる。
- 神経発達症
  生まれつきみられる脳の働き方の違いにより、幼児のうちから行動面や情緒面に特徴がある状態。自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、学習症（学習障害）などが含まれる。詳細は、以下の厚生労働省のサイトを参照。
  https://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_develop.html
- 侵襲性
  被験者に対する危険性の水準が一定程度以上のもの。医療行為として、投薬、医療機器の埋め込み、穿刺、外科的な治療、手術等などが挙げられる。
- 全ゲノム関連解析（genome-wide association study, GWA study: GWAS）
  異なる個人のゲノム全域にわたる遺伝的多型を対象に、ある形質と関連する多型があるかどうかを調べる観察研究。GWAS は、通常、一塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP）とヒトの主要な疾患などの形質との関連に焦点を当てているが、他のすべての遺伝的多型・バリアントや他の生物にも同様に適用することができる。
- 双極性障害
  通常の気分をはさんでハイテンションで活動的な躁病と憂うつで無気力な抑うつの病相を呈する精神障害。古くは躁うつ病と呼称された。詳細は、以下の厚生労働省のサイトを参照。
  https://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_bipolar.html

- 操作的診断基準
  明確に定義された診断基準で、ある精神疾患の特徴となる症状がいくつ当てはまるのかという観点で診断されるもの。
- 層別化
  ある疾患に属する患者集団から、ある基準を用いて抽出した部分集団（患者サブグループ）のこと。このサブグループに適した治療法を選択することを目的とした医療を「層別化医療」と言う。
- 探索的な研究
  仮説を設定せずに得られたデータから疾患との関連性などを見出し、新たに仮説を構築しようとする研究であり、仮説に基づいてそれを実証しようとする「検証的研究」と対を成す。一般的に、探索的研究を経て検証型研究へと進む。
- 淡蒼球（globus pallidus = ラテン語で「蒼いもの」、あるいは pallidum）脳の皮質下構造のひとつで大脳基底核の一部。外節と内節とに区別されるが、どちらも共に GABA 作動性の大型の投射ニューロンを含んでいる。ミエリンの髄鞘を被った軸索が通過するため、青白い外見を呈し、淡蒼球と呼ばれる。
- 電気けいれん療法（electroconvulsive therapy: ECT）
  頭部への通電により脳内に発作性放電を発生させる治療法。自発性けいれんや薬物誘発性けいれんが精神症状を軽減するという経験をもとに、1938 年に確立された。適応を選んで正しく施行すれば、有効かつ安全な治療法であり、治療効果が迅速に発現されるため、薬物療法を補完するものとして現在も用いられている。
- 統合失調症
  幻覚や妄想などの陽性症状、意欲の低下や感情の平板化、認知機能障害などが認められる精神疾患。詳細は、以下の厚生労働省のサイトを参照。
  http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_into.html
- ドーパミン D2/3 受容体
  ドーパミンは神経伝達物質の一つで、運動機能、認知機能、報酬系などの中枢機能の調節に関与している。ドーパミン受容体は G タンパク質共役型受容体であり、D1、D2、D3、D4、D5 のサブタイプが存在する。D2、D3 受容体は、線条体、中脳、皮質、辺縁系に分布し、アデニル酸シクラーゼの抑制作用を持つ。抗精神病薬に D2 受容体遮断作用があるため、統合失調症などの精神疾患の病態に関係していると考えられている。
- 二重盲検法
  医学の試験・研究で、観察者（医師など）および研究対象者（患者など）がともに治療などの介入のどちらに割り付けられたかを知らされない方法。プラセボ効果や観察者バイアスの影響を防ぐ意味がある。無作為化比較試験（RCT）でよく用いられる。この考え方は一般的な科学的方法としても重要であり、人間を対象とする心理学、社会科学や法医学などにも応用されている。
- ニューロモデュレーション
  機械的な装置を用いて電気・磁気刺激や薬物の投与を行い、神経活動を調節する治療を指す。刺激や薬物投与量が調節可能であり、また治療をすみやかに中止することができる。すなわち可逆的であることが、切除や破壊を中心としてきた従来の機能神経外科との違いとして強調される。

・ 認知行動療法（cognitive behavioral therapy: CBT）
人間の情緒が認知と呼ばれる情報処理のプロセスによって大きく影響を受けることから、認知のあり方に働きかけて情緒状態を変化させ問題解決を図ることを目的とした短期の精神療法。最も標準的な精神療法のひとつとして、うつ病や不安症をはじめとする精神疾患の治療、疾患予防やストレス対処にも用いられている。
・ 認知症
脳の病気や障害など様々な原因により、認知機能が低下し、日常生活全般に支障が出てくる状態。アルツハイマー型認知症は認知症の中で最も多く、脳神経が変性して脳の一部が萎縮していく過程でおきる。詳細は、以下の厚生労働省のサイトを参照。
https://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_recog.html
・ バイオタイプ
脳画像、ゲノム情報、行動データ、デジタルデータ、生体情報や生活情報などの客観的データに基づく精神疾患の生物学的な分類。従来の診断法にとらわれずに、患者の測定データ等に基づいて分類を行う。よって、従来診断における症状評価による治療効果の判定法とは異なる治療効果判定法が必要となる。近年は、特定の仮説に基づかずに、機械学習等の手法を用いて得られた分類研究が盛んである。
・ ハイリスクアプローチ
リスクを持っている人をスクリーニングし、ハイリスクの人に働きかけ疾患を予防する取り組み。
・ 不安症
不安は本来、脅威や精神的ストレスに対する正常な反応であるが、ふさわしくない状況などで頻繁に生じ、さらに日常生活に支障をきたすほど強く、長く持続する場合に不安症とされる。不安症には全般不安症、パニック発作とパニック症、限局性恐怖症がある。詳細は、以下の厚生労働省のサイトを参照。
https://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_panic.html
・ 普及と実装研究（dissemination and implementation research: D＆I 研究）
普及研究（dissemination research）とは、情報や介入資材を、特定の公衆衛生活動・日常診療の対象に的を絞って届けることに関する科学的研究。知識と、関連する EBI についての情報を拡散、維持する最善の方法を理解するために行われる。実装研究（implementation research）とは、EBI を、臨床やコミュニティの場で採用し組み込むための戦略の使用に関する科学的研究。患者アウトカムを改善し、公衆衛生に寄与するために行われる。
・ ポピュレーションアプローチ
集団全体を対象として働きかけを行い、全体としてリスクを下げ、疾患を予防する取り組み。
・ モデル系（モデル動物を含む）
精神疾患研究のモデル系としては、動物モデル、細胞モデル、計算論モデルなどがある。精神疾患を幻聴等の症状で定義する限りでは、動物の精神疾患への罹患を証明できないが、人の精神疾患と同じ原因で生じ（構成妥当性）、類似の行動異常を示し（表面妥当性）、同じ薬が有効であれば（予測妥当性）、精神疾患モデルとして妥当とみなされ、これらを「モデル動物」と呼ぶ。動物種としてはマウス、ラット、非ヒト霊長類などが用いられ、ヒトゲノム研究の知見に基づき作製される遺伝子改変モデルや覚せい剤投与などによる薬理学的モデルが頻用される。「細胞モデル」

としては、ヒト由来リンパ芽球が薬剤反応性研究などに用いられたが、iPS 細胞の発見以後は、ヒト iPS 細胞由来の脳細胞を用いた研究が主流となっている。近年ではヒト iPS 細胞から作製されたミニチュア脳（脳オルガノイド）を用いたモデル研究も始まっている。しかしながら、これらのモデル系は疾患や病態の一部しか反映しないといった批判や、そもそもヒトの精神を動物や細胞のモデル系では説明できないといった意見がある。他方、人工知能の急速な進展もあり、精神を司る情報処理プロセスを数理モデル化してシミュレーションする計算論的アプローチによる研究も盛んに行われており、これらの計算論モデル系は動物や細胞のモデル系とは異なる有用性をもつとされる。

・ ランダムサンプリング
大きい集団全体を調べるには費用や時間を要するため、集団全体から一部のデータを無作為に抽出し、その結果から統計学理論を用いて全体を推測する方法。

・ リアルワールドデータ
調剤レセプトデータや保険者データ、電子カルテデータなど、臨床現場で得られる診療行為に基づく情報を集めた、医療ビッグデータのこと。

数字・欧文（アルファベット順）

・ 3q29 領域や 22q11.2 領域
精神障害の発症要因は、遺伝要因と環境要因の双方が関係していることが疫学的なデータから明らかになっているが、特に自閉スペクトラム症、統合失調症、双極性障害においては遺伝要因が発症に強く関与するとされている。大規模なゲノムコピー数バリアントである染色体 3q29 領域の欠失と 22q11.2 領域の欠失はともに統合失調症発症のオッズ比が 50 以上と極めて高く、他の神経発達症や循環器障害、免疫系の障害も伴う。

・ advanced COSMO（advanced COllaborative Study of MOod disorder）
遺伝子解析を実施することで、双極性障害の関連遺伝子を同定することを目的とした、主な精神医学研究機関が参加する多施設共同研究体制。

・ COCORO（COgnitive genetics COllaborative Research Organization−認知ゲノム共同研究機構）
脳の幅広い表現型である中間表現型を用いて、精神疾患の遺伝的関連を多施設大規模サンプルで明確にして、精神疾患の成因・病態生理等における遺伝要因の解明、および新たな診断と治療法の開発を目指すだけでなく、脳機能の分子メカニズムを明らかにすることを目的とした、主な精神医学研究機関が参加する多施設共同研究体制。

・ DNA メチル化
DNA 中のシトシン塩基とグアニン塩基が連続している CpG 配列と呼ばれる部位のシトシン塩基の炭素原子にメチル基（$-CH_3$）が付加される化学修飾である。主に遺伝子の発現を抑制する方向に働くが、ある領域の CpG 配列の多くにメチル化が生じている状態を高メチル化、逆を低メチル化状態という。環境要因の影響などで変動し、精神疾患病態への関与が注目されている。

・ DSM（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）
アメリカ精神医学会によって作成された精神疾患の国際的診断分類。診断分類間の境界が明瞭となるように操作的基準が明記されている。

- EGUIDE プロジェクト（Effectiveness of GUIdeline for Dissemination and Education in psychiatric treatment）
  全国の 270 以上の精神科医療施設が参加する「精神科医療の普及と教育に対するガイドラインの効果」に関する研究。精神科医に対してガイドラインの教育の講習を行い、ガイドラインの効果を検証する研究を行う。精神科領域において、治療ガイドラインの効果の検証に成功した初めての研究プロジェクトである。詳細は、以下の EGUIDE プロジェクトのサイトを参照。
  https://byoutai.ncnp.go.jp/eguide/
- iPS 細胞（induced pluripotent stem cells）
  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生理学・医学賞を受賞した。
- RCT（Randomized Controlled Trial−無作為化比較試験）
  研究の対象者を、ある治療などを行う介入群と行わない非介入群に無作為に割り付け比較する研究デザイン。これにより研究対象者の背景が均等となり、介入の効果をより正確に評価することができる。最も質の高い研究方法の一つとされる。
- YLDs (Years Lived with Disability)
  障害を有すること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。YLDs に、疾病に起因する早死によって失われた年数を加えたものが DALY（Disability Adjusted Life Years）であり、疾患対策に関する政策立案に用いられる。本資料では、精神疾患による障害に焦点を当てているため、YLDs を提示した。

6. 参考文献

1. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/
2. https://www.ncnp.go.jp/nimh/seisaku/data/
3. Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., Dai, X., Dangel, W. J., Dapper, C., Deen, A., Erickson, M., Ewald, S. B., Flaxman, A. D., Frostad, J. J., Fullman, N., Giles, J. R., Giref, A. Z., Guo, G., He, J., Helak, M., Hulland, E. N., Idrisov, B., Lindstrom, A., Linebarger, E., Lotufo, P. A., Lozano, R., Magistro, B., Malta, D. C., Månsson, J. C., Marinho, F., Mokdad, A. H., Monasta, L., Naik, P., Nomura, S., O'halloran, J. K., Ostroff, S. M., Pasovic, M., Penberthy, L., Reiner Jr, R. C., Reinke, G., Ribeiro, A. L. P., Sholokhov, A., Sorensen, R. J. D., Varavikova, E., Vo, A. T., Walcott, R., Watson, S., Wiysonge, C. S., Zigler, B., Hay, S. I., Vos, T., Murray, C. J. L., Whiteford, H. A., Ferrari, A. J.: Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. The Lancet 398:1700-1712, 2021.
4. Ishikawa, H., Tachimori, H., Takeshima, T., Umeda, M., Miyamoto, K., Shimoda, H., Baba, T., Kawakami, N.: Prevalence, treatment, and the correlates of common mental disorders in the mid 2010's in Japan: The results of the world mental health Japan 2nd survey. J Affect Disord 241:554-562, 2018.
5. https://www.unicef.or.jp/library/pdf/labo_rc16j.pdf
6. Adam, D.: Mental health: On the spectrum. Nature 496:416-418, 2013.
7. Wong, E. H., Yocca, F., Smith, M. A., Lee, C. M.: Challenges and opportunities for drug discovery in psychiatric disorders: the drug hunters' perspective. Int J Neuropsychopharmacol 13:1269-1284, 2010.
8. Weimer, K., Colloca, L., Enck, P.: Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. Lancet Psychiatry 2:246-257, 2015.
9. Hjorthøj, C., Stürup, A. E., Mcgrath, J. J., Nordentoft, M.: Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 4:295-301, 2017.
10. https://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/cyousajigyou/dl/seikabutsu30-2.pdf
11. Yasuma, N., Watanabe, K., Nishi, D., Ishikawa, H., Tachimori, H., Takeshima, T., Umeda, M., Sampson, L., Galea, S., Kawakami, N.: Urbanization and Internet addiction in a nationally representative sample of adult community residents in Japan: A cross-sectional, multilevel study. Psychiatry Res 273:699-705, 2019.
12. Yamaguchi, S., Ojio, Y., Ando, S., Bernick, P., Ohta, K., Watanabe, K.-I., Thornicroft, G., Shiozawa, T., Koike, S.: Long-term effects of filmed social contact or internet-based self-study on mental health-related stigma: a 2-year

follow-up of a randomised controlled trial. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 54:33-42, 2019.
13. Nishi, D., Imamura, K., Watanabe, K., Obikane, E., Sasaki, N., Yasuma, N., Sekiya, Y., Matsuyama, Y., Kawakami, N.: The preventive effect of internet-based cognitive behavioral therapy for prevention of depression during pregnancy and in the postpartum period (iPDP): a large scale randomized controlled trial. Psychiatry Clin Neurosci 76:570-578, 2022.
14. Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., Morita, K., Nemoto, K., Usui, K., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Kudo, N., Azechi, H., Watanabe, Y., Hashimoto, N., Narita, H., Kusumi, I., Ohi, K., Shimada, T., Kataoka, Y., Yamamoto, M., Ozaki, N., Okada, G., Okamoto, Y., Harada, K., Matsuo, K., Yamasue, H., Abe, O., Hashimoto, R., Takahashi, T., Hori, T., Nakataki, M., Onitsuka, T., Holleran, L., Jahanshad, N., Van Erp, T. G. M., Turner, J., Donohoe, G., Thompson, P. M., Kasai, K., Hashimoto, R., Cocoro: White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. Mol Psychiatry 25:883-895, 2020.
15. Kushima, I., Nakatochi, M., Aleksic, B., Okada, T., Kimura, H., Kato, H., Morikawa, M., Inada, T., Ishizuka, K., Torii, Y., Nakamura, Y., Tanaka, S., Imaeda, M., Takahashi, N., Yamamoto, M., Iwamoto, K., Nawa, Y., Ogawa, N., Iritani, S., Hayashi, Y., Lo, T., Otgonbayar, G., Furuta, S., Iwata, N., Ikeda, M., Saito, T., Ninomiya, K., Okochi, T., Hashimoto, R., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Miura, K., Itokawa, M., Arai, M., Miyashita, M., Toriumi, K., Ohi, K., Shioiri, T., Kitaichi, K., Someya, T., Watanabe, Y., Egawa, J., Takahashi, T., Suzuki, M., Sasaki, T., Tochigi, M., Nishimura, F., Yamasue, H., Kuwabara, H., Wakuda, T., Kato, T. A., Kanba, S., Horikawa, H., Usami, M., Kodaira, M., Watanabe, K., Yoshikawa, T., Toyota, T., Yokoyama, S., Munesue, T., Kimura, R., Funabiki, Y., Kosaka, H., Jung, M., Kasai, K., Ikegame, T., Jinde, S., Numata, S., Kinoshita, M., Kato, T., Kakiuchi, C., Yamakawa, K., Suzuki, T., Hashimoto, N., Ishikawa, S., Yamagata, B., Nio, S., Murai, T., Son, S., Kunii, Y., Yabe, H., Inagaki, M., Goto, Y. I., Okumura, Y., Ito, T., Arioka, Y., Mori, D., Ozaki, N.: Cross-Disorder Analysis of Genic and Regulatory Copy Number Variations in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Autism Spectrum Disorder. Biol Psychiatry 92:362-374, 2022.
16. Matsumura, K., Seiriki, K., Okada, S., Nagase, M., Ayabe, S., Yamada, I., Furuse, T., Shibuya, H., Yasuda, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M., Nagayasu, K., Yamamoto, K., Kitagawa, K., Miura, H., Gotoda-Nishimura, N., Igarashi, H., Hayashida, M., Baba, M., Kondo, M., Hasebe, S., Ueshima, K., Kasai, A., Ago, Y., Hayata-Takano, A., Shintani, N., Iguchi, T., Sato, M., Yamaguchi, S., Tamura, M., Wakana, S., Yoshiki, A., Watabe, A. M., Okano, H., Takuma, K., Hashimoto, R., Hashimoto, H., Nakazawa, T.: Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. Nat Commun 11:859, 2020.
17. Bundo, M., Ueda, J., Nakachi, Y., Kasai, K., Kato, T., Iwamoto, K.: Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal

hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. Mol Psychiatry 26:3407-3418, 2021.
18. Murayama, C., Iwabuchi, T., Kato, Y., Yokokura, M., Harada, T., Goto, T., Tamayama, T., Kameno, Y., Wakuda, T., Kuwabara, H., Senju, A., Nishizawa, S., Ouchi, Y., Yamasue, H.: Extrastriatal dopamine D2/3 receptor binding, functional connectivity, and autism socio-communicational deficits: a PET and fMRI study. Mol Psychiatry 27:2106-2113, 2022.
19. Yamasue, H., Okada, T., Munesue, T., Kuroda, M., Fujioka, T., Uno, Y., Matsumoto, K., Kuwabara, H., Mori, D., Okamoto, Y., Yoshimura, Y., Kawakubo, Y., Arioka, Y., Kojima, M., Yuhi, T., Owada, K., Yassin, W., Kushima, I., Benner, S., Ogawa, N., Eriguchi, Y., Kawano, N., Uemura, Y., Yamamoto, M., Kano, Y., Kasai, K., Higashida, H., Ozaki, N., Kosaka, H.: Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. Mol Psychiatry 25:1849-1858, 2020.
20. Ninomiya, A., Sado, M., Park, S., Fujisawa, D., Kosugi, T., Nakagawa, A., Shirahase, J., Mimura, M.: Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy in patients with anxiety disorders in secondary-care settings: A randomized controlled trial. Psychiatry Clin Neurosci 74:132-139, 2020.
21. https://www.jsnp-org.jp/csrinfo/03_2.html
22. https://www.jsnp-org.jp/csrinfo/img/sad_guideline.pdf
23. Baba, H., Kito, S., Nukariya, K., Takeshima, M., Fujise, N., Iga, J., Oshibuchi, H., Kawano, M., Kimura, M., Mizukami, K., Mimura, M., Committee for Treatment Guidelines of Mood Disorders, J. S. O. M. D.: Guidelines for diagnosis and treatment of depression in older adults: A report from the Japanese Society of mood disorders. Psychiatry Clin Neurosci 76:222-234, 2022.
24. https://www.jspn.or.jp/modules/advocacy/index.php?content_id=87
25. https://www.jspn.or.jp/modules/advocacy/index.php?content_id=86
26. Ichihashi, K., Hori, H., Hasegawa, N., Yasuda, Y., Yamamoto, T., Tsuboi, T., Iwamoto, K., Kishimoto, T., Horai, T., Yamada, H., Sugiyama, N., Nakamura, T., Tsujino, N., Nemoto, K., Oishi, S., Usami, M., Katsumoto, E., Yamamori, H., Tomita, H., Suwa, T., Furihata, R., Inagaki, T., Fujita, J., Onitsuka, T., Miura, K., Matsumoto, J., Ohi, K., Matsui, Y., Takaesu, Y., Hashimoto, N., Iga, J., Ogasawara, K., Yamada, H., Watanabe, K., Inada, K., Hashimoto, R.: Prescription patterns in patients with schizophrenia in Japan: First-quality indicator data from the survey of “Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education in psychiatric treatment (EGUIDE)” project. Neuropsychopharmacol Rep 40:281-286, 2020.
27. Takaesu, Y., Watanabe, K., Numata, S., Iwata, M., Kudo, N., Oishi, S., Takizawa, T., Nemoto, K., Yasuda, Y., Tagata, H., Tsuboi, T., Tsujino, N., Hashimoto, N., Matsui, Y., Hori, H., Yamamori, H., Sugiyama, N., Suwa, T., Kishimoto, T., Hishimoto, A., Usami, M., Furihata, R., Iwamoto, K., Fujishiro, H., Nakamura, T., Mizuno, K., Inagaki, T., Katsumoto, E., Tomita, H., Ohi, K., Muraoka, H., Atake, K., Iida, H., Nagasawa, T., Fujita, J., Yamamura, S., Onitsuka, T., Murata, A., Takayanagi, Y., Noda, H., Matsumura, Y., Takezawa,

K., Iga, J.-I., Ichihashi, K., Ogasawara, K., Yamada, H., Inada, K., Hashimoto, R.: Improvement of psychiatrists' clinical knowledge of the treatment guidelines for schizophrenia and major depressive disorders using the 'Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education in Psychiatric Treatment (EGUIDE)' project: A nationwide dissemination, education, and evaluation study. Psychiatry Clin Neurosci 73:642-648, 2019.
28. 古郡規雄, 内田裕之 水野裕也, 橋本亮太: クロザピン患者モニタリングサービス国際比較. 臨床精神薬理 23:1041-1049, 2022.
29. Iwata, M., Iwamoto, K., Kitajima, I., Nogi, T., Onishi, K., Kajiyama, Y., Nishino, I., Ando, M., Ozaki, N.: Validity and reliability of a driving simulator for evaluating the influence of medicinal drugs on driving performance. Psychopharmacology (Berl) 238:775-786, 2021.
30. Kawakami, N., Tsuchiya, M., Umeda, M., Koenen, K. C., Kessler, R. C.: Trauma and posttraumatic stress disorder in Japan: Results from the World Mental Health Japan Survey. J Psychiatr Res 53:157-165, 2014.
31. Imamura, K., Kawakami, N., Furukawa, T. A., Matsuyama, Y., Shimazu, A., Umanodan, R., Kawakami, S., Kasai, K.: Does Internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) prevent major depressive episode for workers? A 12-month follow-up of a randomized controlled trial. Psychol Med 45:1907-1917, 2015.
32. Ikeda, M., Takahashi, A., Kamatani, Y., Okahisa, Y., Kunugi, H., Mori, N., Sasaki, T., Ohmori, T., Okamoto, Y., Kawasaki, H., Shimodera, S., Kato, T., Yoneda, H., Yoshimura, R., Iyo, M., Matsuda, K., Akiyama, M., Ashikawa, K., Kashiwase, K., Tokunaga, K., Kondo, K., Saito, T., Shimasaki, A., Kawase, K., Kitajima, T., Matsuo, K., Itokawa, M., Someya, T., Inada, T., Hashimoto, R., Inoue, T., Akiyama, K., Tanii, H., Arai, H., Kanba, S., Ozaki, N., Kusumi, I., Yoshikawa, T., Kubo, M., Iwata, N.: A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. Mol Psychiatry 23:639-647, 2018.
33. Hashimoto, R., Nakazawa, T., Tsurusaki, Y., Yasuda, Y., Nagayasu, K., Matsumura, K., Kawashima, H., Yamamori, H., Fujimoto, M., Ohi, K., Umeda-Yano, S., Fukunaga, M., Fujino, H., Kasai, A., Hayata-Takano, A., Shintani, N., Takeda, M., Matsumoto, N., Hashimoto, H.: Whole-exome sequencing and neurite outgrowth analysis in autism spectrum disorder. J Hum Genet 61:199-206, 2016.
34. Kawakami, I., Iga, J. I., Takahashi, S., Lin, Y. T., Fujishiro, H.: Towards an understanding of the pathological basis of senile depression and incident dementia: implications for treatment. Psychiatry Clin Neurosci, 2022.
35. Liou, Y. J., Tsai, S. J., Bai, Y. M., Chen, T. J., Chen, M. H.: Dementia risk in middle-aged patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a cohort study of 84,824 subjects. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2022.
36. Tsujimoto, M., Suzuki, K., Saji, N., Sakurai, T., Ito, K., Toba, K.: Organized Registration for the Assessment of Dementia by the Nationwide General

Consortium Toward Effective Treatment (ORANGE) Registry: Current Status and Perspectives of Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis 88:1423-1433, 2022.
37. Nakagawa, A., Mitsuda, D., Sado, M., Abe, T., Fujisawa, D., Kikuchi, T., Iwashita, S., Mimura, M., Ono, Y.: Effectiveness of Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Pharmacotherapy-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. J Clin Psychiatry 78:1126-1135, 2017.
38. https://byoutai.ncnp.go.jp/eguide/

7. 提言作成メンバー

安藤 久美子　（聖マリアンナ医科大学）
池田 匡志　（藤田医科大学）
大矢 希　（京都府立医科大学）
岡本 百合　（広島大学）
尾崎 紀夫　（名古屋大学）
鬼塚 俊明　（九州大学）
笠井 清登　（東京大学）
加藤 忠史　（順天堂大学）
岸本 泰士郎　（慶應義塾大学）
國井 泰人　（東北大学）
倉持 泉　（埼玉医科大学）
竹内 啓善　（慶應義塾大学）
中神 由香子　（京都大学）
中川 敦夫　（聖マリアンナ医科大学）
中込 和幸　（国立精神・神経医療研究センター）
西 大輔　（東京大学）
橋本 亮太　（国立精神・神経医療研究センター）
牧之段 学　（奈良県立医科大学）
松田 哲也　（玉川大学）
三村 將　（慶應義塾大学）
村井 俊哉　（京都大学）
安田 由華　（医療法人フォスター生きる育む輝くメンタルクリニック梅田本院）

提言作成協力

障害者対策総合研究開発事業(精神障害分野)班メンバー

荒牧 英治　(奈良先端科学技術大学院大学)
標葉 隆馬　(大阪大学社会技術共創研究センター)
夏苅 郁子　(やきつべの径診療所)
野末 聖香　(慶應義塾大学看護医療学部)
林 朗子　(理化学研究所脳神経科学研究センター)