

特集 2 精神科領域の個別化医療の実現可能性とバイオバンクの活用

4. 多施設共同研究とゲノム情報の集約により精神疾患の病態解明から根本的治療薬開発へ

加藤 秀一* 尾崎 紀夫*

抄録：精神疾患の当事者・家族の、精神医学研究に対する「根本的治療薬を」との期待は強い。しかし、精神疾患の病態に基づいた診断・治療法は未だ見いだされていない。ゲノム解析研究を起点に、疾患の分子・細胞・神経回路・脳・個体の各レベルで生じる表現型・機能異常を同定し、包括的に病態を明らかにして、病態に基づく診断法・根本的治療薬を開発することが強く求められており、知見が積み重ねられている。さらに開発を推進していくには、多施設共同かつ診療科横断的・疾患横断的にゲノム情報を集約するため、臨床情報を具備した患者由来バイオリソースの基盤構築が不可欠である。①スケールメリットを活かすための情報集約、②データサイエンスの実装、③データシェアリングの推進、④サステナビリティの実現をめざし、各種倫理指針を遵守しながら精神神経疾患の医療の充実、研究を推進するための組織として、精神・神経ゲノム情報管理センターの設立が求められている。

日本生物学的精神医学会誌 32 (2) : 89-93, 2021

Key words : neuropsychiatric disorders, psychiatric research, genome, integrated center for neurology and psychiatry genomics (iCNPG), data sharing, ARHGAP10, 22q11.2 deletion syndrome

はじめに

現行の向精神薬は、効果が一部の症状に限られる、無効例も多い等、その効果は未だ限定的である。加えて再発予防上、長期の服用を要することも多いが、耐糖能異常惹起や心毒性の問題等、副作用も回避できていない。たとえば統合失調症のお母さまをお持ちであった精神科医の夏苺郁子医師¹¹⁾は、「原因のわからない病気」であるがゆえの偏見を解消するためにも精神疾患の病態解明が求められること、『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・家族としての著者の本当の願いだった」と記している¹¹⁾。また、22q11.2欠失症候群の当事者・家族会である22ハートクラブ (<http://22hc.com>) の方からは、「原因はわかっているのだから治療薬を開発してほしい」「心臓病が重くても使える(不整脈等の副作用のない)薬を開発してほしい」といった要望をいただいている。

同症候群は、難病法に基づく指定難病の一つで、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD)、不安症、あるいは統合失調症といった精神疾患を発症しやすいことが知られている。筆者らの調査によると、当事者・家族の精神医学研究に対する期待の中でも、病態の解明から根本的治療薬を開発することへの期待は大きい。

精神疾患の診断基準は、脳を含む身体に生じる生理・生化学的な特性を示す検査所見ではなく、患者の自他覚的な臨床症状に依拠している。その結果、①同じ診断名の患者群に多様な病態が含まれること、②1つの病態が異なる診断名に跨がっている可能性が想定されることより、病態に基づく真の診断法や治療薬の開発を進める糸口が見いだせていない。双生児研究などの知見より、統合失調症、双極性障害あるいはASDなど、一部の精神疾患では、遺伝要因の発症への寄与が大きいことが知られている¹⁵⁾。しかし、病態に基づいた診断・治療法は未だ

From the elucidation of the pathophysiology of mental disorders to the development of a fundamental therapeutic drug by collaborative research and integrating genomic information

* 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) Hidekazu Kato, Norio Ozaki : Department of psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine. 65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi 466-8550, Japan

【加藤 秀一 E-mail : kato.hidekazu@c.mbox.nagoya-u.ac.jp】

見いだされておらず、ゲノム解析研究を起点に、疾患の分子・細胞・神経回路・脳・個体の各レベルで生じる表現型・機能異常を同定し、包括的に病態を明らかにして、病態に基づく診断法・根本的治療薬を開発することが強く求められている。包括的な病態解明のためには、臨床情報を具備した患者由来バイオリソースの基盤構築が求められ、その開発を進めていくうえでは、臨床・ゲノム医学情報の集約・統合・利活用、および人材育成の重要性が指摘されている。これらの課題を解決すべく、2019年9月に日本生物学的精神医学会も会員である日本脳科学関連学会連合より精神・神経ゲノム情報管理センター (integrated center for neurology and psychiatry genomics : iCNPG) 設立の提案がなされた²⁾。

以上を踏まえ本稿では、①ゲノム解析を起点とした精神疾患の病態解明、治療薬開発に向けた研究として、*ARHGAP10* のバリエーションを起点とした研究および 22q11.2 欠失を起点とした研究を例に挙げたうえで、② iCNPG 設立の意義について述べる。

1. ゲノム解析を起点とした精神疾患の病態解明・治療薬開発

近年、アレイ CGH 技術や次世代シーケンサー技術の普及により、全ゲノム解析を比較的 low コストに行えるようになり、数多くのゲノム解析研究が行われてきた。ゲノムコピーバリエーション (copy number variation : CNV) を調べる全ゲノム CNV 解析、エクソン領域の配列を読み取る全エクソームシーケンス解析 (エクソーム解析)、また、エクソン以外の領域も含む全ゲノムシーケンス解析が大規模に行われるようになってきている。ゲノム解析研究で得られた知見をもとに病態解明や治療薬開発をめざすにあたっては、人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells : iPS 細胞) を用いた研究や、CRISPR/Cas9 により作製されたモデル動物を用いた研究など、新しい手法も用いられるようになってきている。

これまでに筆者らが報告した、日本人全ゲノム CNV 解析から明らかとなった病態パズルの一つに、small GTPase シグナリングがある^{7, 8)}。*ARHGAP10* は、RhoA や Cdc42 などの低分子量 G タンパク質を不活性化する機能を持つ GTPase 活性化タンパク質である。*ARHGAP10* 遺伝子に着目した筆者らの CNV 解析により、*ARHGAP10* 遺伝子領域の CNV と、統合失調症との遺伝統計学的な関連が明らかとなった¹⁴⁾。同 CNV を有する統合失調症患者のうち 1 名で、CNV のあるアリルとは別のア

リルにおいて、*ARHGAP10* タンパク質内の RhoGAP ドメイン内にアミノ酸置換を起こすまれな一塩基バリエーション (single nucleotide variant : SNV) p.Ser490Pro を同定した。p.Ser490Pro は、*ARHGAP10* と活性型 RhoA との結合を強く減弱することが明らかとなり、*ARHGAP10* の複合ヘテロ接合性変異が統合失調症の発症に関与していることが示唆された。この複合ヘテロ接合性変異モデルマウスを作製し、行動解析の結果、視覚弁別障害および不安様行動の亢進を認めた。細胞レベルでの評価では、モデルマウスの神経細胞においてスパイン密度の減少を認め、初代培養神経細胞において神経突起伸長の低下が認められた。患者由来の iPS 細胞から分化誘導した神経細胞においても神経突起伸長の低下を認め、モデルマウスと共通する表現型であった。Rho キナーゼ阻害剤を添加したところ、患者 iPS 細胞由来神経細胞の神経突起伸長が改善し、統合失調症の新規治療薬開発につながる可能性が示唆された¹⁴⁾。

一方前述の 22q11.2 欠失症候群は、3000-6000 出生に 1 人の頻度で認められ、先天性心疾患、口蓋形成不全、免疫不全、低カルシウム血症など、多臓器にわたる障害を高率に認める症候群である⁵⁾。知的能力障害を伴うことが多く、他の精神疾患の併存も多い¹⁸⁾。幼小児期には ASD、注意欠如・多動症、不安症の併存が多く、思春期からは、統合失調症を発症するリスクが高いことが知られている。てんかんおよびパーキンソン病の発症のリスクも高まる¹⁹⁾ことが報告されており、精神疾患に対する薬物療法において薬物の選択に注意を要する¹⁸⁾。病因は染色体 22q11.2 領域のヘテロ欠失であることがわかっており、精神疾患を含む臨床像も明らかとなってきたが、22q11.2 欠失を出発点としてどのようなメカニズムで精神疾患や身体疾患の発症に至るかについては、十分に解明されていない。統合失調症や ASD、あるいはてんかんでは、興奮性/抑制 (excitatory/inhibitory : E/I) バランスが変化して大脳皮質における神経回路機能が障害されていることが報告されている¹⁷⁾。22q11.2 欠失症候群の患者⁹⁾ や、モデルマウス¹⁰⁾、あるいは患者 iPS 細胞由来の神経細胞および脳オルガノイド⁶⁾ の知見から、同症候群においても E/I バランスが変化していることが明らかとなってきているが、これまでの脳病態解明に向けた研究では、大脳皮質や海馬を対象とした研究が大半だった。筆者らは、同症候群で発症することの多い統合失調症およびパーキンソン病の両疾患に深く関与する中脳ドパミン神経細胞を解析対象とした。健

常者と 22q11.2 欠失症候群の患者から樹立した iPSC 細胞を、中脳ドパミン神経細胞に分化誘導し、半定量プロテオームによる比較解析を行ったところ、患者ドパミン神経細胞で発現変動するタンパク質は「Protein processing in the endoplasmic reticulum (ER)」パスウェイにもっとも集積していることが明らかとなった。PRKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) の顕著な機能不全が認められ、それにより、患者ドパミン神経細胞では ER ストレス脆弱性や F-アクチン動態異常などの特徴的な表現型が引き起こされていることが明らかとなった。さらに PERK 活性剤の添加により、これらの表現型の一部は改善した¹⁾。同症候群で生じる精神神経疾患の脳内分子病態として「ドパミン神経細胞における PERK 依存的な脆弱性」の存在が示唆され、今後、病態に基づく治療薬の開発や発症予防法の開発へつながることが期待される。

2. iCNPG 設立の意義

例に挙げた研究はいずれも、精神疾患を持つ患者で同定されたまれな CNV や SNV を起点としている。まれなバリエーションは、疾患発症への効果量が大きく、機能解析の実現可能性が高いことから着目されている。まれなバリエーションである SNV や数塩基の挿入や欠失である short indel (insertion/deletion) を探索するエクソーム解析が大規模に行われ、精神疾患発症に関連する遺伝子や、病態パスウェイが報告されるようになった。最近報告された ASD の解析では、11,986 名の ASD 患者を含む 35,584 DNA サンプルを対象にエクソーム解析が行われた¹³⁾。de novo バリエーション (患者両親には存在せず、患者本人において新たに出現するバリエーション) に加え、両親から継承されたバリエーションとケースコントロールの結果も考慮する手法 (transmission and de novo association : TADA) を用いて解析され、FDR < 0.1 の 102 遺伝子が ASD 関連遺伝子として同定された。同定された遺伝子はクロマチンの制御、転写やスプライシングの調節、あるいはシナプス機能の調節といったパスウェイに含まれることが確かめられた。また、各遺伝子がどの時期に発現しているかという情報をデータベースから得ることで、クロマチンの制御、転写やスプライシングの調節といった遺伝子発現調節に関連する遺伝子群は出生前により発現しており、シナプス機能の調整などの神経伝達に関連する遺伝子群は出生後により発現しているということが明らかとなった。さらに、公開されたヒト胎児

脳皮質から採取した 4261 細胞における遺伝子発現情報を用いて、細胞ごとにエンリッチメント解析 (どのような遺伝子の発現変動が大きいのかを調べる解析) を行うと、ASD 関連遺伝子は成熟した興奮性/抑制性ニューロンにおいてもっとも発現変動が大きく、E/I バランスの変化が病態に関与するという仮説を支持する結果であった¹³⁾。このように、解析規模を大規模にし、データベースの公開情報なども加えてさまざまな解析手法を用いることで、新たな知見が得られた。

頻度の高いゲノムバリエーションである一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) をマーカーにした大規模な GWAS (genome wide association study) の結果からも、疾患発症関連ゲノム座位が同定されつつある。近年、数万単位の SNP 情報を相加的に扱うことにより、ポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score : PRS) を算出してリスク推定をする試みがなされている。統合失調症でも算出され、PRS 順にサンプルを分割すると、最上位 10% のサンプルは最下位 10% のサンプルに比べてオッズ比 8-20 と大きな効果量を示すことが報告された¹²⁾。今後、発症リスク群の同定のための臨床応用も考えられる。より正確な PRS 解析のためにも、多施設で協力をして大規模なゲノム情報を集積することが必要である。

ゲノムバリエーションには人種差もあり、日本人における発症関連遺伝子を同定したり、ゲノム情報を臨床応用するにあたっては、日本人のゲノム情報を集積することが重要である。これまでも、統合失調症および ASD を対象とした全ゲノム CNV 解析⁸⁾ や、日本人サンプルを含む ASD を対象とした解析¹⁶⁾ の結果、新規の発症関連遺伝子が同定されている。日本人双極性障害患者を対象とした GWAS においても、新規の発症関連座位が同定された³⁾。PRS 解析による正確なリスク推定のためには、日本人サンプルを参照データとする必要があり⁴⁾、また、薬理遺伝学的な背景にも人種差が存在する。これらを考慮すると、日本人を対象とした遺伝情報の集積が必要である。

上記の現状を踏まえ、日本脳科学関連学会連合は 2019 年に「精神・神経ゲノム情報管理センター提案書」の中で、次の 4 点に関する必要性を指摘している。①日本人患者の臨床情報とゲノム情報を集約し、個別研究のデータ死蔵を防ぎ、スケールメリットを活かした大規模臨床・ゲノム研究を遂行可能な体制を構築すること、②データサイエンスを実装し、医学・ゲノムのビッグデータから新知見を創出する

ことにより、診断支援・発症機序解明・創薬シーズ発見を達成すること、③臨床・基礎研究者・データサイエンティストが広く利活用可能な情報管理体制を確立し、学際的・国際的なデータシェアリングの推進により、ゲノム医療・研究の発展に資すること、また、製薬企業の情報利活用を推進すること、④長期研究計画が遂行可能な体制維持とともに、ゲノム医療・研究に携わる人材を育成し、サステナビリティを実現することで、次世代の研究開発につなげること、の4点である。これらを目標とし、各種倫理指針を遵守しながら精神神経疾患の医療の充実、研究を推進するための組織として、iCNPG 設立が提案されている²⁾。

精神疾患の病態解明を進めるために不可欠な臨床情報を含む表現型を具備したゲノム、末梢血、死後脳、iPS細胞といったバイオリソースは、1施設で収集あるいは樹立できる数には限りがあり、十分なサンプルサイズにより病態解明を果たすためには、多施設共同研究体制の構築が必須である。特にゲノム情報に関しては、ゲノム変異が複数の疾患発症にかかわる点 (pleiotropic) や臨床表現型の移行といった点を踏まえ、精神科以外の小児神経内科、脳神経内科を含む診療科横断的・疾患横断的な集約による解析も求められている。すなわち、iCNPG 設立の意義は、多施設共同かつ診療科横断的・疾患横断的にゲノム情報を集約して、精神疾患の病態解明を推進することにある。

おわりに

折しも「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が統合され、新指針が2021年度中に施行される予定である。新指針では、多施設共同研究の倫理審査の一本化が可能となる一方、ゲノム解析研究を含み、個人特定可能なサンプルや情報を利用する研究を、対象者のプライバシー保護や研究の社会的なインパクトなどに十分配慮して、新たな枠組みの中で進めていく必要がある。

当事者・家族の「根本的治療薬を」との想いを踏まえ、ゲノム解析を起点とした精神疾患の病態解明・治療開発の研究実現のためには、前述の倫理的な配慮を踏まえた多施設共同研究とゲノム情報の集約が不可欠である。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。また、開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Arioka Y, Shishido E, Kushima I, et al (2021) Chromosome 22q11.2 deletion causes PERK-dependent vulnerability in dopaminergic neurons. *EBioMedicine*, 63 : 103138.
- 2) 日本脳科学関連学会連合 (2019) 精神・神経ゲノム情報管理センター (Integrated center for neurology and psychiatry genomics : iCNPG) 提案書. <http://www.brainscience-union.jp/wp/wp-content/uploads/2020/06/60cbcebd5b98f266e1115997b6fc145c.pdf>.
- 3) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al (2018) A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 23 : 639-647.
- 4) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al (2019) Genome-wide association study detected novel susceptibility genes for schizophrenia and shared trans-populations/diseases genetic effect. *Schizophr Bull*, 45 : 824-834.
- 5) 石塚佳奈子, 尾崎紀夫 (2017) 22q11.2 欠失症候群. 精神医学症候群 (第2版) (I) —発達障害・統合失調症・双極性障害・抑うつ障害—. 別冊日本臨床, pp357-362.
- 6) Khan TA, Revah O, Gordon A, et al (2020) Neuronal defects in a human cellular model of 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Med*, 26 : 1888-1898.
- 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) Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, et al (2018) Comparative analyses of copy-number variation in autism spectrum disorder and schizophrenia reveal etiological overlap and biological insights. *Cell Rep*, 24 : 2838-2856.
- 9) Larsen KM, Pellegrino G, Birknow MR, et al (2017) 22q11.2 deletion syndrome is associated with impaired auditory steady-state gamma response. *Schizophr Bull*, 44 : 388-397.
- 10) Marissal T, Salazar RF, Bertollini C, et al (2018) Restoring wild-type-like CA1 network dynamics and behavior during adulthood in a mouse model of schizophrenia. *Nat Neurosci*, 21 : 1412-1420.
- 11) 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.
- 12) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511 : 421-427.
- 13) 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. e523.
- 14) Sekiguchi M, Sobue A, Kushima I, et al (2020) ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk. *Transl Psychiatry*, 10 : 247.
- 15) Sullivan PF and Geschwind DH (2019) Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell*, 177 : 162-183.
- 16) Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, et al (2018) Integrative analyses of de novo mutations provide deeper biological insights into autism spectrum disorder. *Cell Rep*, 22 : 734-747.
- 17) Tatti R, Haley MS, Swanson OK, et al (2017) Neurophysiology and regulation of the balance between excitation and inhibition in neocortical circuits. *Biol Psychiatry*, 81 : 821-831.
- 18) Zinkstok JR, Boot E, Bassett AS, et al (2019) Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet Psychiatry*, 6 : 951-960.

■ ABSTRACT

From the elucidation of the pathophysiology of mental disorders to the development of a fundamental therapeutic drug by collaborative research and integrating genomic information

Hidekazu Kato, Norio Ozaki

Department of psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine

Patients with mental illnesses and their families have strong expectations for psychiatric research to find a curative treatment. Nevertheless, diagnosis and treatment methods based on the pathogenesis of mental disorders have yet to be found. Starting from genome analysis research, there is a strong need to identify phenotypes and functional abnormalities that occur at the molecular, cellular, neural circuit, brain, and individual levels of the disease, to comprehensively clarify the pathogenesis, and to develop pathology-based diagnostics and fundamental therapeutic drug, and knowledge is being accumulated. In order to promote further development, it is essential to establish a patient-derived bioresource infrastructure with clinical information in order to aggregate genomic information across multiple institutions, departments, and diseases. In Japan, the establishment of integrated center for neurology and psychiatry genomics (iCNPG) is required as an organization to promote the enhancement of medical care and research for neuropsychiatric disorders while adhering to various ethical guidelines, with the aim of (1) consolidating information to take advantage of scale, (2) implementing data science, (3) promoting data sharing, and (4) achieving sustainability.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (2) : 89-93, 2021)
