

精神疾患の克服と 障害支援にむけた研究推進の提言

2018 年 5 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. はじめに	3
精神疾患にともなう社会的コストと対策によるベネフィット	3
精神疾患研究の現状:これまでの取り組み	4
2013 年「精神疾患克服に向けた研究推進の提言」以降の精神疾患研究の進歩	5
2. 日本における精神疾患の現状と課題	8
日本が精神疾患研究に取り組むべき 6 つの理由	8
ライフステージごとの精神疾患の現状	10
3. 日本の精神疾患研究の現状と取り組むべき課題	12
1. 疫学研究	14
2. ゲノム研究	15
3. iPS 細胞研究	16
4. バイオマーカー研究	16
5. 脳組織研究	17
6. モデル動物研究	18
7. 脳画像・行動研究	19
8. 精神保健・予防研究	20
9. 診断法開発研究	21
10. 生物学的治療法研究	23
11. 心理・社会的治療法研究	25
12. 包括的治療プログラム開発・普及研究	27
精神疾患の克服と障害支援にむけたロードマップ	29
4. 精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進体制の提言	31
研究拠点	32
まとめ	35
用語集	37
提言作成メンバー	43

1. はじめに

従来、日本の医療計画の対象は4疾病（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病）であったが、2011年7月、精神疾患を加えて5疾病とすることが決定された。精神疾患は、患者数の増大とともに、就学・就労困難など生活障害の原因となる、若年者に多いため罹病年数が長い、自殺の背景となる等、大きな障害（disability）をもたらす重要疾患であるとの認識が高まったからである。実際、我が国において、疾患によってもたらされる生活の障害の指標である years lost due to disability (YLDs)(WHO、2015)は、精神疾患が最大となっている。この障害を克服していくため、精神疾患の原因を突き止めて治療法を開発する研究と並行して、障害を改善するためにエビデンスのある心理・社会的治療を開発すること、さらにすでにエビデンスが明確になっている支援技術を実際の国民生活の中で医療サービスとして広く届けていく体制の整備が求められている。この流れをうけ、平成26年には国により難治性精神疾患地域連携体制整備事業が開始された。今後もさらに、現在の我が国の医療体制を踏まえた、実現可能性があり公平性を担保した障害支援技術・医療体制モデルの開発、効果の実証、モデルの普及に向けた戦略を描いていくことが必要である。また2017年7月には、日本学術会議が、「精神・神経疾患の治療法開発のための産学官連携のあり方に関する提言」¹を提案し、精神・神経疾患治療法開発の底上げのための産学官連携の必要性が指摘された。精神疾患を解明し、新たな診断法・治療法・予防法の開発により克服すると共に、精神疾患がもたらす障害のより有効な支援に向けて研究を進めるには、文部科学省と厚生労働省が共同で総合的、計画的に研究を推進しているがん研究のように、総合的な取り組みが求められている。

こうした国の行政としての取り組みと、学会の学問としての取り組みをさらに発展させることで、国民ひとりひとりが充実した生活と実り豊かな人生を送り、社会と文明が多様に発展することを支援することが、本提言の目的である。本提言の実現を通じて、人と社会の尊厳が守られる未来の実現に近づくことを期待したい。

精神疾患にともなう社会的コストと対策によるベネフィット

精神疾患がもたらす社会的損失は極めて大きい。例えば、我が国において、統合失調症による経済損失は毎年2兆8千億円(Sado et al., Neuropsychiatr Dis Treat 2013)、うつ病は毎年2兆円(Sado et al., Psychiatry Clin Neurosci

¹ www.sci.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t247-4.pdf

2011)と推計され、さらにヨーロッパでは、脳（精神・神経）疾患による社会的コストは、約 80 兆円にもものぼると試算された(Smith, Nature 2011)。社会的コストは、精神疾患にともなう医療・福祉等のコストだけではなく、アブゼンティーズム（精神疾患により休職している状態）によるコストが重要視されてきた。加えて近年、プレゼンティーズム（精神疾患に罹患しても出勤は出来ているが、就労遂行能力が低下している状態）による損失が産業界で大きな問題となっており、働き方改革に伴って起こりうる産業精神保健上の問題の予防は緊喫の課題である。精神疾患の原因を解明し、根本的治療法、予防法を開発し、こうした多大な社会的コストを削減することで、当事者の健康増進を通じて、我が国の経済活性化をもたらすことができる。さらに、精神疾患の画期的新薬を生み出すことができれば、世界に通用する知的財産権を確保できることはもちろん、我が国の基幹産業である製薬業が世界に大きく羽ばたくことができ、税収増にもつながる。こうした経済効果だけでも、相応の研究費を投入することは、十分な意義を有する。薬物療法以外の心理社会的支援や、AI（人工知能）を使った医療者や患者への学習支援なども、社会的コストの大幅な削減につながる可能性があり、成長産業となりうる。

精神疾患研究の現状:これまでの取り組み

精神疾患は、脳という極めて複雑で人において高度に進化を遂げた臓器に生じる疾患である。これまで精神症状を再現するモデル動物の作製や人の脳の状態を非侵襲的に検討することには困難さを伴い、精神疾患の病態解明は先延ばしにされて来た。しかし、近年の脳科学とゲノム科学、情報科学などの進歩により、精神疾患の病態解明の機運は高まっている。2012 年には脳科学に関連する基礎系および臨床系（精神医学関連諸学会を含む）19 学会が集まり、日本脳科学関連学会連合²を結成した。その中で、今後の脳科学研究の方向性について議論し、2013 年 3 月、「こころの健康社会を創る多次元プロジェクト：機能ネットワーク解析に基づく精神・神経疾患の革新的予防・治療法開発拠点の形成」を提案し、翌年、日本学術会議大型研究計画マスタープランの重点大型研究計画に策定された³。このプロジェクトは、精神・神経疾患の病態解明から早期診断と予防、および革新的な治療法の開発に繋がる課題である。その具体的な内容を示すため、日本脳科学関連学会連合に属する精神医学関連学会（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）が、2013 年 5 月に「精神疾患克服に向けた研

² <http://www.brainscience-union.jp>

³ <http://www.brainscience-union.jp/wp/wp-content/uploads/report20140312.pdf>

究推進の提言」を、2013 年 8 月には日本神経学会が、「神経疾患克服に向けた研究推進の提言」を発表した。

こうした状況の中で、脳科学研究戦略推進プログラムにおいて、2011 年度に開始されていた「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究（課題 F）」および 2016 年度より開始された「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服（融合脳）」において、バイオマーカー探索やゲノム解析を初めとする精神疾患の生物学的研究が推進されると共に、2014 年度より開始された「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」の臨床研究グループにおいても、大規模脳画像データ集積による精神疾患の病態神経回路の解明が進められ、大きな成果を上げてきた。世界的にも、2010 年代後半は、ゲノム研究、脳画像研究において、関連研究者が糾合して大量のデータを蓄積し、ビッグデータ解析が盛んに行われるようになり、日本の精神疾患研究もこうした動きの一翼を担ってきた。

また、日本における自殺者数は、1998 年に 3 万人を超え、危機的状況にあったが、これを受けてさまざまな自殺対策施策が進められ、2010 年以降は 2 万人台となっている。しかしながら、未だに主要国の中ではロシアについて高いレベルに止まっている（厚生労働省 自殺対策白書 2017 年）。2017 年 7 月に改訂された自殺総合対策大綱には、自殺者の多くが精神疾患に罹患している点に加えて、自殺の実態を明らかにして対策を立てる上では、精神疾患の病態解明及び治療法の開発を進めることが、厚生労働省の施策として必要であることが記載された。

こうした研究の進展の一方で、ギャンブル障害やインターネットゲーム障害など、新たな嗜癖性障害も社会問題となりつつある。また、精神疾患が与える大きな社会的影響の解決には、まだ時間を要することも事実である。

以上の状況を受け、精神医学関連諸学会は、精神疾患及び精神疾患に伴う障害を克服するため、2013 年に発表した「精神疾患克服に向けた研究推進の提言」後の世界状況の変化と研究進展の状況を踏まえ、当事者・家族のニーズに適う臨床的成果に繋げる研究の必要性およびその具体的方策を概説することを企図し、本提言をまとめた。

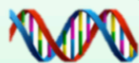
2013 年「精神疾患克服に向けた研究推進の提言」以降の日本発精神疾患研究の進歩

新たな提言を発表するにあたり、その基盤となる 2013 年発表「精神疾患克服に向けた研究推進の提言」以降に、我が国から発表された成果を概説する。

2013 年の「精神疾患克服に向けた研究推進の提言」以降、脳科学研究戦略推進プログラム等により精神疾患研究が推進されたことにより、多くの診断・治療のイノベーションにつながる成果が上がってきた（下図）。

この5年の精神疾患研究の成果

ゲノム研究



- ・双極性障害：約3000名の GWAS→FADS1/2→欧系人でも確認
→栄養を介した新たな予防・治療法の可能性を示唆
- ・統合失調症：約1700名のCNV解析
→臨床的意義あるCNVが多い→CNVを出発点として診断・治療法開発へ
- ・自閉スペクトラム症：300家系の全エクソーム解析→病態関連経路と治療薬候補を同定

脳画像研究



- ・双極性障害・うつ病・統合失調症の大規模MRIコンソーシアムが実現→国際コンソーシアムにも参加
- ・自閉スペクトラム症ではfMRIで特徴的な神経結合を同定→バイオマーカーへ→新たな治療法の可能性を示唆

治療薬研究

- ・ケタミン→即効性抗うつ薬として期待されるも、副作用の懸念→副作用が少ないと期待される光学異性体の効果の発見→臨床試験で確認されれば、副作用の少ない即効性抗うつ薬という真のイノベーションに
- ・自閉スペクトラム症→オキシトシンに関する、我が国の精神科領域において（製薬会社による治験以外では）過去最大規模の本格的二重盲検比較試験を遂行→臨床研究の基盤の確立を証明



2014 年には、統合失調症患者の神経細胞におけるレトロトランスポゾン転移の病態への関与という、世界的に注目される画期的な成果が得られた

（Bundo et al., Neuron 2014）。これは、死後脳、iPS 細胞、モデル動物等を組み合わせることにより初めて新たな病態メカニズムを明らかにしたものである。胎生期インフルエンザ感染等の周産期障害による神経発達障害を示したことは、発症予防の方向へも示唆を与えるものであった。また、近赤外線スペクトロスコピーを用いたうつ状態の鑑別診断補助法が保険収載された。

2016 年には、多数例の自閉スペクトラム症者の安静時結合 fMRI から、自閉スペクトラム症に特徴的な神経結合を見出し（Yahata et al., Nat Commun 2016）、新たな診断法や神経結合を変化させる治療法などの新しい研究の方向性を示した。双極性障害・うつ病・統合失調症でも、脳科学研究戦略推進プログラム等により、大規模 MRI コンソーシアムが実現し、国際コンソーシアムにも参加し、次々と成果が上がっている。また、2014 年にスタートした革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトにおいては、脳画像研究において大規模多施設共同研究により、統合失調症における基底核体積変化が発見されるなどの成果が出ている（Okada et al., Mol Psychiatry 2016）。

2017年には、脳科学研究戦略推進プログラムによるトップダウンのゲノム大規模ゲノム解析研究により、双極性障害約3000名のゲノムワイド関連研究(Ikeda et al., Mol Psychiatry 2017)、統合失調症約1700名のゲノムワイドコピー数変異(CNV)解析(Kushima et al., Mol Psychiatry 2017)、そして自閉スペクトラム症約300家系の全エクソーム解析によるデノボ変異の同定(Takata et al., Cell Rep 2017)など、国際的にもレベルの高い研究成果が得られた。双極性障害研究で得られた脂質代謝に関わるFADS1/2遺伝子との関連は、その後欧系人の大規模共同研究で確認され、双極性障害における栄養学的な予防法・治療法の可能性を示唆した。また、統合失調症研究では、本疾患との関連が国際的に確立されたCNV(22q11.2欠失、3q29欠失など約10種類)が患者の2-3%に、発症との関連が示唆されるCNVを含めると患者の約8%に同定され、本知見に基づいた分子病態解明、診断法・治療法の開発が進められている。

即効性のある抗うつ薬として、神経精神薬理学の過去半世紀の歴史の中で最大のイノベーションとして注目されているケタミンは、精神病症状等の副作用や依存の懸念があったが、副作用が少ないと期待される光学異性体であるR-ケタミンのモデル動物での有効性が示され(Zhang et al., Pharmacol Biochem Behav 2014)、臨床試験で効果が確認されれば、うつ病治療において画期的なイノベーションとなると期待される。

これらの病因・病態研究の成果は、今後、診断・治療開発研究、研究の成果を臨床現場で用いることができる形にする研究である臨床実装研究、診断法や治療法を広く臨床現場で用いられるようにするための研究である普及研究へと推進していくことになる。治療法のなかった自閉スペクトラム症に対して、効果が期待されているオキシトシンについては、世界最大規模の二重盲検比較試験が脳科学研究戦略推進プログラムの枠組みで行われ、精神科領域において、製薬会社による治験以外では初めての大規模な二重盲検比較試験が実現したことは、今後に向けて一つの里程標となるものである(Yamasue et al., Mol Psychiatry, in press)。

このように、脳画像解析、ゲノム解析を中心に、モデル動物やiPS細胞も活用して総合的に精神疾患研究を進めることにより、既存の治療薬とは全く異なる分子を標的とする新規治療薬、既存の治療薬に比べてはるかに即効的な新規治療薬、これまで誰も思いつかなかったような非薬物療法、食事の調整による精神疾患の予防といった形で、診断法・治療法のイノベーションにつながることで、および多施設共同のゲノム研究・脳画像研究や医師主導で本格的な二重盲検比較試験を可能にする仕組みなど、診断・治療法のイノベーションをもたらすための臨床研究の基盤構築が、進み始めたところである。今後、こうした成

果を臨床に還元して行くには、現在精神疾患による障害に苦しむ人々へのさらなる支援の研究と平行して、基礎研究から橋渡し研究（translational research）へ、あるいは臨床から基礎研究へのリバーストランスレーショナルな研究の流れを力強く進め、一体として精神疾患研究を進めていく必要がある。

一方、2013年の提言内容以外の分野でも重要な成果が得られた。厚生労働科学研究費を基盤として、以下の知見が得られた。① 従来明確な証左なく、精神障害や向精神薬の自動車運転に対する影響が危惧され、規制の対象となっていたが、うつ病や抗うつ薬の自動車運転技能への影響に関する知見が集積され(Iwamoto et al., Hum Psychopharmacol 2013 等)、抗うつ薬三剤の添付文書による運転中止の制限緩和に繋がった。② 依存症患者の再発予防プログラムの開発を行い (Tanibuchi et al., Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi 2016)、保険適応となり、全国31箇所の医療機関、32箇所の精神保健福祉センターで薬物乱用防止プログラムが実施された。認知療法・認知行動療法は、我が国でもうつ病や社交不安症に対する有効性がランダム化比較検討試験にて確認され (Nakagawa et al., J Clin Psychiatry 2017; Yoshinaga et al., Psychother Psychosom 2016)、また、うつ病等の気分障害に加え、強迫症、社交不安症、パニック症、PTSD、過食症に対しても保険適応が拡大された。③ 周産期のうつ病に関する前向きコホート研究が推進され、周産期のうつ病に関する知見が集積され(Ohara et al., Sci Rep 2017 等)、その内容が「うつ病治療ガイドライン」に反映された。さらに、我が国の研究者を含む国際的な共同研究によりレビー小体型認知症の臨床診断基準が2017年に改訂され、中核的症状にレム睡眠行動障害が、バイオマーカーに睡眠ポリグラフ検査で筋活動の低下を伴わないレム睡眠が取り入れられた(McKeith et al., Neurology 2017)。

以上の状況を踏まえ、前回の提言は生物学的分野の研究に焦点をあてた内容であったが、今回はさらに心理・社会的分野の研究を加え、精神医学・医療全体を包含した提言を作成した。

2. 日本における精神疾患の現状と課題

日本が精神疾患研究に取り組むべき6つの理由

1) 科学技術の水準が高い

我が国では、ノーベル生理学・医学賞、化学賞、物理学賞の受賞者を多く輩出していることに示されているとおり、基礎医学ならびに理化学全般の水準が高く、世界トップ水準の科学技術水準を持つ。原因解明が進んでいない精神疾患においては、網羅的解析（オミックス解析）の必要性が高く、そのためには、高い

技術水準を必要とする。実際、最近のアルツハイマー病の血液による診断法の開発には、質量分析器の開発でノーベル化学賞を授賞した田中耕一氏も貢献した(Nakamura et al., Nature 2018)。現在、ゲノム研究で世界を席巻している「ゲノムワイド関連研究」も、日本の理化学研究所が世界で初めて報告したものである。柳沢、桜井によるオレキシンの発見及び視床下部オレキシン神経系の解明(Sakurai et al., Cell 1988) は、睡眠覚醒機構の解明に大きく寄与した。

2) 医療水準が高い

我が国は世界的にも医療水準が高い。これまでプラセボを対照とした試験を行うことが難しく、海外で利用可能な薬が日本で使えるまでに長い年月を要するという「ドラッグラグ」問題があったが、近年では臨床試験が推進され、ドラッグラグは解消しつつある。現在では、むしろ世界的にも日本の臨床試験の水準は高いとの定評が確立しつつある。また、我が国は、MRI の設置台数が世界一であり⁴、PET や脳磁図計 (MEG) の設置台数も多く、高度検査機器の利用可能性が高いという点から、医学研究を行うための資源においても世界トップ水準である。

3) 産業のポテンシャルが高い

製薬産業は、我が国の主要基幹産業の 1 つである。グローバルな製薬企業が中枢神経系創薬から撤退する中でも、国内の主要製薬企業は精神疾患治療薬の開発を継続している。また、医療機器開発でも、ウェアラブルデバイス（身体に装着できる端末）としても期待される近赤外線スペクトロスコピーの開発などで健闘している。

4) 研究上のアドバンテージがある

我が国は、非ヒト霊長類の脳科学研究では世界をリードし、近年世界で初めて遺伝子改変マーマーモセットを報告したことから、世界各国の大型脳科学研究プロジェクトの連携のなかでマーマーモセット回路マップ研究において存在感を発揮している。2012 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した山中伸弥教授が開発した iPS 細胞技術は、我が国発の、疾患研究の強力なツールである。また、ゲノムレベルでの遺伝的均質性が比較的高いことから、欧米人よりも少ない人数によるゲノム研究で、より確実な所見を得ることが期待できることも有利である。

5) 臨床医が研究に携わっている

欧米と異なり、臨床医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という状況にある。そのため、研究の方向性を検討する際に患者ニーズを汲みあげるうえでも、研究成果を実用化する際の橋渡し研究を進めるうえでも、欧米よりも格段に有利な状況がある。また、各大学の精神医学教室や政府

⁴ 医療経済研究機構アニュアルレポート 2017 一般社団法人医療研究経済・社会保険福祉協会 2017

研究機関の精神医学研究者間には密接な連携ネットワークが構築されており、ゲノムや脳画像研究においてオールジャパンの体制が整っている。

- 6) 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る

当事者・家族と研究者の信頼関係を構築する努力がなされ、当事者のニーズを中心とした研究テーマ設定（democratization of research）を当事者と研究者で共同創造（co-production）する土壌が整えられつつある。例えば、北海道浦河町べてるの家ではじまった「当事者研究（患者自身による患者の研究）」は、本人の主体的体験としての症候や回復過程を深く理解するうえで貴重である。今後、このような土壌をもとに、研究立案や研究計画の作成プロセス、予算配分や政策立案において、当事者の参画をより一層促進することが重要である。

このように、我が国には、精神疾患解明の研究を進める能力も動機もある。WHO は、2030 年には世界で最も社会負担の大きな疾患がうつ病になると推定しており、その時までには精神疾患の克服に向けた対応を進めておかないと、世界は大変な困難に直面することになる。従って、我が国は、精神疾患解明を進める責務を負っていると言っても過言ではない。

ライフステージごとの精神疾患の現状

発達期

自閉スペクトラム症および関連するその他の発達障害は、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して近年広く知られるようになった。また、対人関係、学習および作業遂行の困難などから、児童期から成人期まで長く社会に適応できず、多様な精神障害の合併頻度も高く、本人、家族および社会の負担が大きい、その治療法が十分に確立したとは言えない。また、多くの精神疾患発症の環境要因の一つとして、小児期における虐待などの養育体験が挙げられるが、虐待する脳についての研究推進は、虐待などの社会問題の解決や養育の向上のため重要である。思春期、AYA (adolescents & young adults) 世代は、脳が最終的に成熟するヒトで特別に長くなったライフステージであり、主体性や社会性を確立してその後の充実した成人期を送るために重要な時期である。実に精神疾患の 50 パーセントは 14 歳までに発症、75 パーセントは 24 歳までに発症するとされ、AYA 世代は精神疾患の好発時期である。したがってこの時期に精神疾患を発症することは、後の人生に大きな影響を及ぼすため、早期の支援開始が必要である。睡眠障害により求められる

時間帯における登校を困難にさせ、生活の質的低下から精神保健の脅威となることも知られている。

近年、我が国の若い女性は BMI が年々低下しているが、自分をやせていると考えていない人が多い⁵。摂食障害は、我が国でも患者数は年々増加し、低年齢化が進んでいる。摂食障害はその疾病の特性上、自ら受診することは稀であり治療が遅れることが多い上に、身体合併症状があり、生命の危険を伴うことがあるため、総合的な救急医療体制の確立が必要である。

慢性に社会機能が低下する統合失調症は、発達期に発症する代表的な精神疾患である。一般人口の約 1% が罹患し、治療効果の得られない治療抵抗性統合失調症も多く、就労も困難で、今も約 70 万人の患者が治療を受けており、15.3 万人の患者が精神科病床に入院している（2017 年）⁶。また、一般人口と比較して、寿命が 10 年から 25 年ほど短いことが知られており、その理由として若いころの自殺や身体疾患の合併の多さなどがあげられている。若くして発症し就労が困難であることから、前述したとおり社会経済的負荷は大きい。

成人期

最近、我が国で実施された地域住民を対象とした精神疾患の疫学調査での 12 か月有病率は、うつ病（2.7%）、社交不安症（1.0%）、アルコール乱用（1.0%）の順で高く、過去 12 か月間に精神疾患を経験した者の医師受診率は 23.0%にとどまり、約 4 分の 3 の住民が未受診・未治療という実態が明らかになった（世界精神保健日本調査セカンド、2016）。うつ病や双極性障害などの気分障害は、112 万人が現在治療を受けており⁷、実数はその数倍と推定される。成人における休職の主な要因であり、自死にも繋がり得るため、その社会経済的負荷は大きい。感染症のように起炎菌が確認できればそれに応じた治療法がある疾患とは異なり、うつ病の場合、抗うつ薬選択の予測は不可能で、効果発現に数週間以上を要し、数種類を使っても効果が不十分な場合もあるため、長期の休職を余儀なくされる。更に、休職、復職の客観的な基準が存在しないため、産業精神保健の現場では大変な混乱が生じている。2015 年 12 月から開始されたストレスチェック制度により、うつ病類縁疾患による就業への影響を見いだすことができると期待されているが、その実効性はまだ検証されておらず、高ストレス者のフォローアップも今後の課題である。また、毎年 2 万

⁵ 厚生労働省平成 16 年国民健康・栄養調査 (<http://www2.ttcn.ne.jp/honkawa/2203.html>)

⁶ 厚生労働科学研究班 精神科医療提供体制の機能強化を推進する政策研究

⁷ 厚生労働省平成 26 精神疾患を有する総患者数の推移（疾病別内訳）

(http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12201000-Shakaiengokuyokushougaihokenfukushibu-Kikakuka/0000108755_12.pdf)

人以上の自殺者の半数以上は気分障害によると考えられる。さらに、うつ病に罹患するとがんや心筋梗塞、脳卒中による死亡率が高まり、糖尿病、心筋梗塞や脳卒中にかかりやすくなるなど、身体的健康にも大きな影響を与える。

不安症の関連疾患（社交不安症、パニック症、強迫症、PTSD、身体症状症等）は、神経症性障害・ストレス関連障害及び身体表現性障害にあたり、72.4万人の受診患者⁷⁾の一方、未治療で不登校やひきこもり、NEETに至る等大きな社会問題となっている。また、東日本大震災にともなうPTSDの発生とこころのケア活動を通じた支援が報告されている。依存症は、アルコール、あるいは覚せい剤等の違法な薬物などにより、深刻な社会生活の障害を引き起こすが、現状では治療は困難を極める。更に最近では、ギャンブル、インターネットゲームなどへの行動嗜癖も問題となりつつあるが、その実態解明と対策は遅れている。不眠をはじめとする睡眠障害は、一般成人の約20%にみられるとともに、精神疾患において頻度の高い症候である。不眠がうつ病の危険因子である事がコホート研究から明らかになり、メタ解析では危険率が約2倍と推定されている(Li et al., BMC Psychiatry 2016)。

高齢期

アルツハイマー型認知症に代表される認知症は、2012年の調査では患者数が462万人と推計されており、現時点で少なくとも500万人を超えていると考えられる。認知症の前に、記憶障害などを認めても日常生活に支障のない軽度認知障害(MCI)の段階を認めることが知られており、MCIの人の数は認知症よりはるかに多いものと推測される。認知症の社会的コストは年間14.5兆円(2015)と言われ、人口の高齢化に伴って更に大きな問題となることが予想されている。日常生活に支障がみられる認知症の段階に至るまでは緩徐に進行することが多く、また、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症などは睡眠関連障害や気分症状などが先行することもあり、正確な診断等が行われていないことによる本人や家族にとっての心理社会的負担は極めて大きい。特に、しばしば認知症に合併する行動・心理症状(BPSD)は、介護者にも大きな負担となっている。近年、介護者のストレス障害やうつ病に関する検討が進んでおり、その心理的介入もさかんになってきている。今後は特に病初期の段階における認知症当事者に対する心理的介入が重要性を増してくると思われる。

3. 日本の精神疾患研究の現状と取り組むべき課題

このような現状の中で、精神疾患の克服と障害支援にむけた研究を推進するためには、病態解明を進め、より良い診断法・治療法を開発すると共に、これらを臨床に実装し、より良いケアを実現していくことが必要である。

バイオマーカーに基づいた診断法の確立や新規治療法の開発のためには、病態解明が必要である。病態に基づく新規治療法の開発のためには、その治療が有効な患者群を特定する診断法（コンパニオン診断）が必要である。

精神疾患対策においては、原因に基づく治療が可能な「疾病」の部分に関する原因解明・診断法・治療法の開発と、疾患による障害（disability）と共に生きることを支援することとは、車の両輪であり、これらを並行して進めていく必要がある。

病態解明においては、破綻した神経回路やそのダイナミクス、シナプス機能の解明が必須であることが世界的に提唱されている⁸。ゲノム研究・疫学研究による遺伝・環境相互作用の解明がそのための鍵となり、これらの研究により見出された知見を元に、脳組織研究、iPS細胞研究、モデル動物研究によってシナプスや回路レベルの病態を明らかにすることが重要となる。

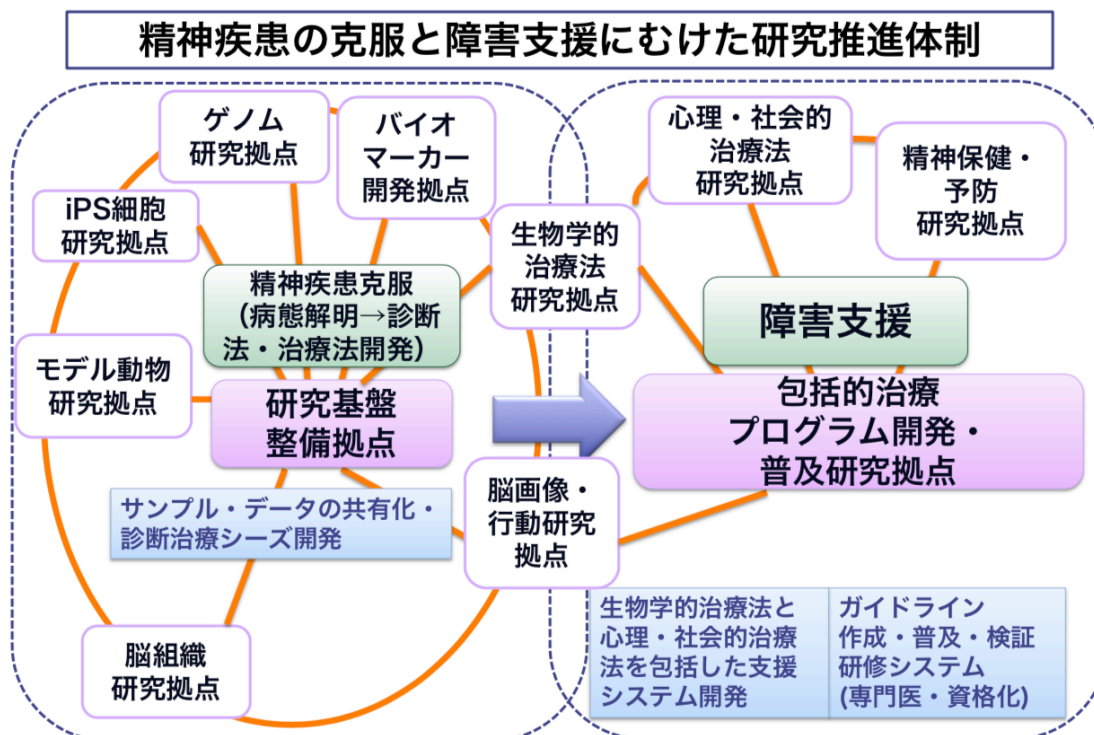
バイオマーカーを確立するには、血液等の試料や脳画像等の臨床研究の結果と脳組織研究、iPS細胞研究、モデル動物研究の結果を比較する必要がある。

また、発症予防のためには、病態研究やバイオマーカー研究をもとにした、精神保健研究が重要である。

一方、良いケアを実現するには、適正な生物学的治療法及び心理・社会的療法に加え、包括的治療プログラムの開発・普及研究が必要となる。

⁸ Monteggia, Malenka, Deisseroth. *Nature* 515:200-1, 2014; Südhof. *Neuron*. 96::536-541, 2017.

このように、下記に示す研究は、互いに密接に関係し合っており、特に、病態解明と診断法・治療法開発には1～10の項目が、障害支援のためには8～12の項目が、各々一体として行われる必要がある。そのためには、各研究を中心になって担う研究拠点（詳細は「4. 精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進体制の提言」、「研究拠点」の項目参照）が連携することが不可欠である（下図）。



1. 疫学研究

現状

胎生期～思春期までの広義の発達期における精神機能の発達に関して、遺伝環境相互作用を検討することは、多くの精神疾患の発症に繋がるパスウェイを解明し、その結果、予防戦略の立案につながり、社会的インパクトは極めて高い。

従来日本では大規模な精神保健コホート研究が低調であったが、近年、東京ティーンコホートや東北メガバンクの三世代コホートなどが立ち上がっている。また、福岡県の久山町研究という大規模地域コホート研究では、死後に脳組織を収集することを80%という高い水準で達成している。もっとも基本となるのは、特定の地域において、ある時期に出生した者全員を長期的に観察していく、出生コホート研究であるが、精神疾患について詳しく評価しており、かつ大規模なものはない。精神医学的な情報を充実させるだけでなく、脳神経画像検査や生体試料(尿、血液、髄液など、体から採取された試料)の採取などを

コホート集団の一部に行うような研究も必要とされている。より短期的なコホート研究としては、現在、妊産婦に対するコホート研究が開始されている。妊産婦のうつ病は、母の生活の質(QOL)低下、自殺リスク上昇に加え、児の養育環境に悪影響を与え、時に児童虐待に発展する可能性もあるため、妊産婦のうつ病に対しどのような治療的介入を行うべきかの指針が立案されることが期待される。また現在、全国8か所の地域拠点による認知症大規模コホート研究やいくつかの認知症レジストリ研究が実施されている。

さらに、こうしたコホート研究によりゲノム変異が見出された方々において、精神医学的な表現型を検討する Genotype First Approach や、精神障害の強いリスク因子となるゲノム変異 (22q11.2 欠失、MECP2 変異など) を有する方々のコホート研究についても、これらを行うための倫理的枠組みを含めて、検討が進められている。精神疾患に特化したコホート研究はなされていないが、検討が開始された。

取り組むべき課題

- ・精神疾患コホート研究 (レジストリ)
- ・一般住民を対象とした思春期コホート研究
- ・若年成人の閾値下抑うつ症状者のコホート研究
- ・妊産婦コホート研究
- ・高齢者の神経変性疾患ハイリスクコホート研究
- ・ゲノム変異を同定した方を対象とした前向きコホート研究

2. ゲノム研究

現状

ゲノム解析機器と解析技術の進展により、数千人から1万人以上の患者を対象とし、全ゲノムにわたるゲノム解析が実施されている。かつて我が国では、倫理的問題への懸念などから、バイオバンクプロジェクトの対象である47疾患に精神疾患が一つも含まれず、精神疾患のゲノム研究に対する大規模な投資が行われなかったため、大規模なサンプル収集と解析が遅れていた。しかし、2011年にスタートした脳科学研究戦略推進プログラム課題Fを呼び水として、大規模ゲノム解析研究の機運が日本でも高まり、「1. はじめに」で触れた様に、国際的にもレベルの高い研究成果を発信するに至った。精神疾患患者（特に統合失調症や自閉スペクトラム症）の一部は、発症に強い影響を与える確立されたゲノム変異 (22q11.2 欠失、3q29 欠失、MECP2 変異など) を持っていることから、この知見に基づいて、効率的・効果的に疾患の診断、治療、予防を行うこと（すなわち、ゲノム医療の実現）が期待される。

取り組むべき課題

- ・精神疾患の大規模なゲノム解析（家系解析を含む）からリスク変異の同定
- ・精神疾患のエピジェネティクス解析
- ・ゲノム医療の実現

3. iPS 細胞研究

現状

iPS 細胞研究では、22q11.2 欠失、3q29 欠失、MECP2 変異等の疾患発症の強いリスクであることが立証されているゲノム変異を持つ精神疾患症例などにおいて、iPS 細胞の作製が進められ、これらの iPS 細胞を神経細胞、グリア細胞に分化誘導させて分子病態が解析され、シナプス病態、マイクロ RNA の変化など、死後脳所見と一致するような成果も得られつつある。疾患モデル組織（脳オルガノイド）の作製の試みも始まっており、分子病態解明の手がかりが得られつつある。今後、患者 iPS 疾患から誘導した精神疾患モデル細胞・組織を用いた分子病態の解明から、創薬の実現やバイオマーカー研究で見出した分子の病態における意義の検証が期待される。

取り組むべき課題

- ・ゲノム変異を同定した患者などの精神疾患患者由来 iPS 細胞の樹立
- ・患者由来 iPS 細胞から誘導した疾患モデル細胞およびモデル組織の作製
- ・患者由来 iPS 細胞から誘導した疾患モデル細胞・組織を用いた病態解析、創薬スクリーニング系の構築
- ・バイオマーカー研究やモデル動物研究で見出した分子の患者由来 iPS 細胞から誘導した疾患モデル細胞・組織を用いた病態における意義の検証

4. バイオマーカー研究

現状

精神疾患の診断は、患者の主観の把握と医師の観察を基にした精神症候学によるカテゴリー診断が行われており、生理・生化学的な検査による診断法は確立していない。その結果、診断や適切な治療の開始が遅れ、自殺、長期休務、あるいは難治化に至る症例が少なくなく、精神疾患の診断・評価に有用な指標の開発が待望されている。

バイオマーカーの条件としては、①健常時の生物学的プロセス、②疾患の発症プロセス、③発症後の病態プロセス、④治療的介入に対する応答を、客観的に測定・評価するための指標となることが挙げられる。一方、臨床上簡便に取

得可能であり、経時的・段階的な評価を可能にする組織を検体として実用化することが重要である。ここでは、血液や脳脊髄液などの生体試料を用いて測定可能なバイオマーカーとするが、たとえば最近では、アルツハイマー病における脳内アミロイド異常を検出するバイオマーカーとして、髄液ではなく血液で検査可能であることが報告されている(Nakamura et al., Nature 2018)。

既存の精神疾患診断分類または、疾患横断的に精神症状の有無や重症度と対応するバイオマーカーを既存の病態仮説に依拠しない AI の手法などを用いた網羅的解析法（オミックス解析）にて同定する。ヒトとモデル動物とで共通に測定可能なバイオマーカーはさらに有用である。同定したバイオマーカーを用いて患者を再分類（バイオタイプ）し、バイオタイプが特定の治療への反応性等と対応するかの予測可能性を検証する縦断的臨床研究を実施する。更に、病期に応じて適切な治療を行えるようにするために、病期分類（staging）を反映したバイオマーカーを確立し、精神疾患の‘precision medicine’（分子レベルの診断基準に基づき、厳密に定義された患者群に効果を有する分子標的治療）の実現に資する。

取り組むべき課題

- ・ 既存の病態仮説に依拠しない網羅的解析法による精神疾患の病因・病態に関与するバイオマーカーの同定
- ・ ヒトとモデル動物の両方で測定可能で、共通に変化するバイオマーカーの同定
- ・ モデル動物で見出された所見に関して、患者由来バイオマーカーを用いて確認
- ・ バイオマーカーによる治療反応性予測法の開発

5. 脳組織研究

現状

精神疾患は脳の病であり、精神疾患の分子脳病態研究においては脳組織を用いた研究が必須である。また、血液等の末梢生体試料から得られるバイオマーカーであっても、脳における分子病態を反映しているものが望ましく、バイオマーカーの妥当性検証には脳組織研究での確認が必要である。しかしながら日本では、精神疾患患者の脳組織を用いた病理学的研究は少ない。

海外では、米国においては 100 以上のブレインバンクが活動しており、欧州やオーストラリアにも、大規模なブレインバンクがある。中でも、米国のスタンレーブレインバンクは、脳サンプルを多く集め、世界の研究者に配付する事業を行い、こうした活動により、脳組織研究が増加した。しかし、これまでは

多くの研究者に配付できるサンプルは、前頭葉などの大きな部位に限られており、また詳細な臨床情報が乏しい場合も多いため、研究内容には制約もあった。

しかし、我が国でも、2017 年、脳科学研究戦略推進プログラムにより「日本ブレインバンクネットの構築」課題が開始され、詳細な臨床情報も具備した精神疾患患者脳組織を蓄積・解析するシステムが構築されつつある。

取り組むべき課題

- ・日本ブレインバンクネットを基盤として、精神疾患患者の死後脳組織の集積
- ・脳組織の集積を行う研究者、脳組織研究を行う研究者の育成
- ・モデル動物研究で見出された精神疾患の原因脳部位の病態解析
- ・ヒト脳の透明化技術など形態学的解析技術の開発
- ・脳組織を用いたバイオマーカーの妥当性検証
- ・脳の病理学的変化を伴う精神疾患の脳病理所見を元にした再分類

6. モデル動物研究

現状

精神疾患は、ゲノムと環境因子の相互作用により発症する。近年の研究により、精神疾患に関連した頻度の高い多型、あるいは頻度は低いが発症に強く関わる変異などのゲノム要因が次々と明らかにされてきたことに加え、ゲノム編集技術やウイルスベクター等の進展も加わり、げっ歯類や霊長類を用いたモデル動物の作製が可能になりつつある。特に、多くの精神疾患においては対人関係の障害が顕在化するが、霊長類を用いることで対他行動の障害をより詳細に捉え、その神経回路病態や分子病態を検討することも可能(Yoshida et al., Sci Adv 2016)である点を鑑みて、霊長類を適切に用いることも検討することが必要である。またそれらモデル動物において脳内機能分子がどうなっているかといった情報は、マウスやマーモセット等の動物を対象とした PET および超高磁場 MRI などによってヒトとの直接的な比較により、種を超えたトランスレータブル脳・行動指標を用いた神経回路病態解析が可能となりつつある。ゲノム研究から得られた発症に強く関わるゲノム変異情報（22q11.2 欠失や MeCP2 変異等）と疫学研究から得られた遺伝環境相互作用をモデルに組み込んだモデル動物研究が望まれる。

一方で、モデル動物研究においては、各症候や行動上の変化と脳回路の対応関係を明らかにすることが重要である。したがって、モデル動物の行動評価システムを構築する際は、脳回路に関するヒト・動物間での相同性と対応させながら包括的に研究を実施する必要がある。

取り組むべき課題

- ・精神疾患の発症に強く関与するゲノム変異を持つモデル動物の作製
- ・トランスレータブル脳・行動指標を用いた神経回路病態解析
- ・患者由来 iPS 細胞、バイオマーカー、脳組織研究で見出した病態のより詳細な分子メカニズムの解析
- ・精神疾患の症候である主体的な体験のモデル動物における評価システムの構築

7. 脳画像・行動研究

現状

多施設共同研究によるデータ集積と解析技術の進歩に伴い、精神疾患毎に特徴的な所見が報告されるようになった。更に、分子イメージング技術の発展に伴い、向精神薬と脳内標的分子の結合を実際の患者から得られるようになり、新薬開発の段階で、新薬の脳内標的分子への結合や脳内動態を PET で確認するようになってきている。

これらの脳画像法を駆使して、仮説検証型の研究を行うと共に、データを蓄積してデータベース化し、精神疾患をモデルフリーの AI 解析等によって再分類するなどして、臨床診断のみでは見えてこなかった新たな精神疾患の分類に至る可能性も検討されている。

精神疾患においては、モデル動物のヒト疾患への外挿可能性を行動の類似性のみで評価するのは困難であり、モデル動物とヒトで共通に利用できる脳画像計測指標（トランスレータブル脳指標）の開発が必要である。こうした指標は、創薬研究や臨床試験にも応用可能であり、その候補には、脳 MRI の形態や機能指標のほか、ミスマッチ陰性電位、ガンマオシレーション、眼球運動などがある。既存の診断基準における客観的なバイオマーカーの臨床実装と、新たなバイオタイプの開発は、診断研究の両輪であると考えられる。

近年では、こうした精神疾患に特徴的な脳機能画像所見や脳内各部位間の機能的結合の変化などを指標として、その効果の作用点を脳内で確認していく検討もなされている。更に、リアルタイムでそのデータをフィードバックし、場合によっては認知行動療法や認知リハビリテーション等の心理・社会的治療法と組み合わせながら、これを患者自らが改善させるというニューロフィードバック療法の可能性も検討が進められている。

取り組むべき課題

- ・大規模・疾患横断的・マルチモダリティ脳画像・臨床・行動指標の蓄積

- ・AI 解析等を用いたバイオタイプの同定
- ・バイオタイプ分類の多施設共同臨床試験および創薬前臨床研究への応用
- ・層別化バイオマーカーの作製
- ・ニューロフィードバック療法の開発
- ・脳組織病理学的変化を生前に検出できる脳画像等のバイオマーカーの開発

8. 精神保健・予防研究

現状

精神疾患の予防に関連する領域は、海外の流れと同じく統合失調症をモデルとして研究並びに臨床実践が重ねられている。統合失調症ないし精神病性障害を発症するリスクのある精神状態は At-risk Mental State(ARMS)あるいは Ultra High Risk (UHR) と呼ばれ、1 年後に約 40%が発症するとされていた。近年の介入技術の進化により、我が国からも最近では 1 年以内で約 10%、2-3 年後において 30%程度とする研究が増えている。さらに近年では、非移行例に関する研究も盛んであり、寛解例における脳形態の回復も見出され、レジリエンス（回復する力）やコーピング（ストレス対処）などの臨床概念とのトランスレーションにより病因究明や新たな治療技法への足がかりとなることが期待されている。心理・社会的治療技法や薬物療法を含む生物学的治療法研究が盛んに行われており、ARMS 並びに初回エピソード精神病を含むいわゆる早期精神病に関する治療ガイドラインは、AMED の委託により 2017 年に刊行されたところである。

一方、国際的には精神保健領域を広く対象として、特に若者の精神保健の向上や疾病予防に尽力するという方向性が示されており、この方向性は日本精神保健・予防学会などでも確認されており、最近では我が国でも認知症や摂食障害に関する予防的研究も増加している。

メンタルヘルスリテラシーやアンチスティグマの観点からの研究も欠かせない。特に注目されるのは、平成 34 年度における高校学習指導要領の改訂案の提示であり、「精神疾患の予防と回復」の項目が加えられ、昭和 50 年度の改訂以来久しぶりに精神疾患の記載が認められた。うつ病、統合失調症、不安症、摂食障害、ギャンブル障害やインターネットゲーム障害などの行動嗜癖など、若年において好発する精神疾患を中心に、公教育を通じたリテラシーの拡大が期待されている。

特に、AYA 世代の精神保健予防の重要課題としてあげられるのが摂食障害である。全国 4 県に摂食障害治療支援センター事業が設置され、摂食障害の治療プログラムや支援ガイドラインの開発及び支援体制モデルの確立が推進されて

いるが、患者や家族から、支援体制や治療の普及の需要が高まる一方で、支援や治療のサービスモデルは十分に確立されてない。

また精神保健現場における予防的観点を取り込んだ二つの新たな動きが注目される。一つは2015年12月から導入されたストレスチェック制度である。職場におけるストレスをアンケートでチェックし、ストレスの高い者には医師による面接指導を促して疾患を未然に防ぐことを主目的とする制度であるが、予防や早期発見の実効性に関し検証が必要である。いまひとつは妊産婦健診へのメンタルヘルス健診の導入である。健診そのものは産婦人科医師が担当することになると思われるが、制度の確立や運用には精神医学の専門家の関与が必須となる。こうした二次予防に加え、一次予防がさらに大きな課題となっている。

不適切な睡眠習慣や不眠がうつ病発症および再発の危険因子である事が明らかになり、睡眠の改善によるうつ病予防の可能性が指摘されている（Gosling et al., Trials 2014）。睡眠の問題への介入によるうつ病予防前向き研究が海外で始まっており、国内でも行われる必要がある。

取り組むべき課題

- ・精神病の前駆段階を対象とする多施設共同研究と診断治療法の開発及びガイドライン作成
- ・AYA世代の若者を中心とする学校精神保健予防対策の推進
- ・自殺関連、産業精神保健、母子精神保健、睡眠衛生、行動嗜癖研究の推進
- ・摂食障害の地域におけるエビデンスベーストモデルサービスの構築

9. 診断法開発研究

現状

精神疾患においては、かつては医師によって診断が異なるといった状況があり、標準化した良質の医療を提供するために、信頼性・妥当性の高い診断基準の確立とその普及啓発の努力が続けられてきた。

当面、研究面ではDSM-5(精神障害の診断と統計マニュアル、世界的に用いられている、精神科の診断基準の一つ)が、臨床現場ではICD-11(国際疾病分類、世界的に用いられている診断基準の一つ)が主要な診断基準となるだろう。DSM-5とICD-11が我が国の研究と診療の現場において適正に使用されるように、検討と検証が必要となる。また全ての治療法開発において必須の治療効果判定のため、日本語で使用可能な症状評価尺度の開発・普及も不可欠である。DSM-5で一部取り入れられた「障害」から「症」への変更(例：不安障害→不安症)が、ICD-11ではさらに徹底される予定であり、精神疾患の病名

はこれまで以上に市民に分かりやすいものとなる。精神科診療現場のみでなく、広く医療関係者、さらには一般市民にまで正しく浸透するよう啓発活動に努めなければならない。

一方で積み残された課題は少なくない。DSM-5 の作成過程で当初予定されていた生物学的知見の適用は見送られることとなった。そのため、DSM-5 はそれまでの操作的診断基準同様に、その妥当性に疑問符が残るものとなった。その結果、同一診断カテゴリーに含まれる集団は生物学的異種性を伴うものとなり、また異なる診断カテゴリー間の境界線も曖昧で生物学的特徴において重複を許す形となっている。そのため、従来の操作的診断基準に基づく精神疾患の病態研究は困難を窮め、対象患者の異種性は治療薬開発の成功率の低さに少なからず関与しているものと思われる。この妥当性の検討は、画像研究やバイオマーカー研究を含む生物学的研究ならびに心理・社会的研究と連動して行われる。現在の診断分類は、原因や病態に基づくものではないため、特定の治療法と結びついていない。病名は同じでも、心理・社会的治療に反応するもの、特定の薬物に反応するもの、それ以外の治療法に反応するものが混在する。

これらを層別化する例として、マルチモーダルなゲノム・分子・脳画像データを疾患横断的に収集し、モデルフリーの AI 解析等により、バイオタイプ分類を試みる。次にバイオタイプで分類された患者コホート集団に対し、各種介入法による効果を縦断的に検討し、バイオタイプの予測バイオマーカーとしての妥当性を検証する。さらに同定されたバイオタイプを、精神疾患一般に共通する病因・病態に対応するものと、個別の（再定義された）精神疾患に特異的な病因・病態を反映するものに分類する。

このようにカテゴリーカルな診断分類(各臨床症状に対して症状の有無が判断され、複数の基準を満たすかどうかで各精神疾患のカテゴリーに分類される方法)の限界が指摘され、ディメンショナルな視点(各臨床症状に対して連続的な重症度を用いて行われる評価)を取り入れた診断学の再構成も提案されている。米国国立精神衛生研究所が主導する Research Domain Criteria (RDoC) は、完全にディメンショナルな観点に立った全く新しい診断体系である。すでに認知機能障害のように程度と性質の差こそあれ複数の疾患にまたがって認められる障害も明らかとなっている。特定の診断ではなく特定の機能障害に着目した研究も必要となっている。疾患横断的な臨床評価、心理・社会的評価ならびに生物学的解析(ゲノム、画像、バイオマーカーなどを含む)が、ディメンショナルな視点を取り込んだ新たな診断学の創生につながる。

取り組むべき課題

・ DSM-5 と ICD-11 の適正使用の検証と啓発活動

- ・ DSM-5 と ICD-11 の診断分類の妥当性の検討や新たな診断項目の導入の検討
- ・ バイオタイプによる同一診断における層別化
- ・ バイオタイプによる診断横断的な患者群における層別化
- ・ デイメンショナルな視点を取り入れた診断学の再構成の検討

10. 生物学的治療法研究

現状

精神科臨床において薬物療法の有効性が認められるが、その副作用に関する課題も多く存在する。心電図 QT 延長などの心臓伝導系副作用が多くの向精神薬に認められ、抗精神病薬の服用に伴う体重増加や脂質異常症・糖尿病の出現が問題となっている。統合失調症患者の平均寿命が一般人口に比べて短い要因のひとつとして、これらの糖・脂質代謝障害を背景とした心循環器系疾患の合併が指摘されている。我が国では長年抗精神病薬の多剤大量投与がなされてきたが、これは難治化にも関与すると考えられているドパミン過感受性精神病（DSP）を誘発する可能性があり、近年この DSP に関する研究成果が我が国から報告され、より適切な統合失調症薬物療法に寄与することが期待されている。2015 年に統合失調症薬物治療ガイドラインが作成されたが、これらの副作用に関する記述は十分とは言えない。また、治療抵抗性の統合失調症の薬物療法のファーストラインであるクロザピンの処方率がわが国で 0.6%と海外諸国の 25~30%と比較してきわめて低い。治療抵抗性患者の治療の停滞は入院長期化、社会参加の障壁につながりやすく、普及率の低さの要因分析と対策は重要な課題である⁹。さらには、妊産婦のメンタルヘルスの問題も重要であり、妊娠期・出産後授乳期の薬物療法のあり方や産褥期うつ病・産褥期精神障害の予防と治療も大きな課題である。ベンゾジアゼピン系薬の常用量依存は、精神科領域だけでなく、他の診療科においても問題となっている。各種精神疾患を有する人の自動車運転と薬物服用の問題は非常に重要であり、2014 年に患者の自動車運転に関する精神科医のためのガイドラインが作成され、今後アップデート及び個々の薬剤における検討が求められている。

治療薬開発において、現在用いられている操作的診断基準（DSM-5）に基づいて対象患者の選択が行われることによる困難さは、既述のとおりであり、バイオタイプによる患者層別化が期待されている。また、臨床効果を評価するための評価尺度の適切さが不十分であること、評価者間の評価のばらつきが大きいこと、プラセボ反応が高いことも治療薬開発の失敗につながる大きな要因と

⁹ 厚生労働省平成 25 年度障害者総合福祉推進事業「精神病床に入院している難治性患者の地域移行の推進に向けた支援の在り方に関する実態調査について」平成 26 年 3 月公益社団法人全国自治体病院協議会

なっている。海外ではプラセボ反応や治療反応予測の向上に資するために、複数企業の臨床試験データを共有して大規模データ解析を実施する方向に向かっている。残念ながら我が国では、データを共有するシステムはいまだなく、大規模データを用いた解析はきわめて困難である。実際、他領域に比べて臨床開発治験の成功率が低いことや開発期間が非常に長いことから、海外の製薬企業は中枢領域の開発から撤退する場合も多く、新たな向精神薬の開発が停滞してきていることは大きな問題である。こうした課題を解決するためには、産官学連携体制の推進は喫緊の課題である。

この様な流れの中、アルツハイマー病においては、疾患修飾薬のターゲットが疾患治療から発症前予防へとシフトしてきており、さまざまなバイオマーカーを活用しながら、前臨床段階や MCI からの進展を予防していく戦略の実現可能性が高まってきている (Beheshti et al., J Alzheimers Dis 2017)。

なお、薬物療法が有効でない症例や副作用のため内服を継続できない症例に対して、電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) や経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) が行われている。これらは脳神経の機能を直接修飾する治療法で、ニューロモデュレーションと呼ばれている。これらの治療は脳画像バイオマーカーに基づき刺激部位や方法を変えるといったバイオタイプに基づいた治療が可能となる発展性をもっている。現状の課題としては基礎・臨床研究を通じた ECT・TMS の作用機序の解明、および作用機序の解明を通じた治療法の改良や他のニューロモデュレーションの開発、さらに、これらに関する正しい知識と技術の普及が望まれる。また、気分障害に対する高照度光療法や覚醒 (断眠) 療法などの時間生物学的治療の臨床的エビデンスが蓄積されつつあり、薬剤抵抗性うつ病に対する新たな治療選択肢となる可能性も指摘されており (Dallaspezia S et al, Curr Psychiatry Rep. 2015)、今後さらなる作用機序の解明と有効性の検証が望まれる。

取り組むべき課題

- ・ガイドライン作成 (抗精神病薬による副作用、妊産婦のメンタルヘルス、自動車運転、ベンゾジアゼピン等)
- ・臨床試験に適した患者層別化法とより適切な評価尺度の開発
- ・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
- ・薬物以外の生物学的治療法の改良と普及 (ニューロモデュレーションや高照度光療法・覚醒 (断眠) 療法など)

11. 心理・社会的治療法研究

現状

医療において、科学的根拠に基づく治療（evidence-based medicine: EBM）とともに物語りと対話に基づく医療ないし価値に基づく医療の重要性も再認識されている。それにともない患者のアウトカムの設定についても、医師や研究者が決めたアウトカムから、患者が報告するアウトカム（patient-reported outcome：PRO）への注目が集まっている。精神疾患においても、症状の改善から、主体的ウェルビーイング（subjective well-being：主体的に、精神的、身体的、社会的に良好な状態）や人生の主導権を自分に取戻すという人としての回復（personal recovery）が重要なアウトカムと認識されつつある。心理・社会的療法の開発においても、ウェルビーイング、リカバリー（回復）といったアウトカムが取り入れられていくものと思われる。PROを設定するうえでは、当事者の切実なニーズである、「完全に治るか」「働けるか」「再発するか」などの現実の生活上の課題設定をすることで、研究と実臨床の乖離をなくしていく必要がある。

標準的な認知療法・認知行動療法は、原則として週1回40-50分、全16回で実施される。「1.はじめに」で既に述べたとおり、近年我が国においてうつ病等を対象に有効性が証明されてきた。しかし2018年の調査では国内の医療機関における全体実施率は6.7%と低く、普及と質の確保が問題となっている。そのため喫緊の研究課題として、1）インターネット支援型認知療法・認知行動療法（カウンセリング）の多職種によるチーム医療の均てん化研究、2）大規模データを活用した治療最適化ツールの開発、3）臨床症状等の変化を反映し治療反応を予測する生物学的・行動学的指標の確立と、4）これらを応用した次世代の認知行動療法プログラム開発、が挙げられる。

認知行動療法と並び、これまでに海外におけるエビデンスが明確となっており、メタ解析や治療ガイドラインによって実施が推奨されている心理・社会的治療がある。統合失調症の「家族心理教育」は明らかに再発延期効果が知られており、国際的な治療ガイドラインでも全例でその実施が推奨されているが、我が国ではその恩恵にあずかっている家族は極めて少数である。同様の例として、就労を支援する「援助付き雇用」、生活支援を生活の場で行う「包括的地域生活支援（ACT）」、認知機能の改善を図る「認知機能リハビリテーション」、社会的スキルの獲得により自立した地域生活を支援する「社会生活技能訓練（SST）」、精神疾患の知識を高め治療アドヒアランスを向上させるための「心理教育（服薬教室など）」などがあげられる。すでに英米でエビデンスが確立しているものの我が国におけるこれらのエビデンスの蓄積は十分でなく、我が国における検証は重要な課題となる。

また、これらの心理・社会的治療法の多くは診療報酬がついておらず（もしくはついていても少額であって必要なマンパワーの補償とならず）、研究的に取り組んで、効果とその副作用を検証したうえで我が国に普及できる形を模索する必要がある。我が国の医療体制のもとでも実施できる方法を開発し、さらにその効果やコストパフォーマンスを実証していく必要がある。さらに、個々の患者のニーズに応じて複数のエビデンスのあるプログラムを組み合わせることで実施できることが望ましい。そのためには、入院病棟、外来、デイケア（通所リハビリテーション施設）において、心理・社会的治療プログラムをどのような組み合わせで行うとその後の転帰が改善するのかについて、我が国の医療体制の中でモデルを創出する必要があり、またそのモデルがはたして実際の臨床の中で一般の症例において転帰を改善するか、医療経済としてはどうかなどについての臨床実装研究が必要である。この効果研究は実社会において薬物の効果などを評価する研究（effectiveness study）である。それに対し、実社会と異なる、ある統制された条件下において、薬物の効果などを評価する研究

（efficacy study）は、無作為割り付けなどによる治験研究と呼ばれる。さらにモデル医療を普及していくための研修や有効な普及方法に関する研究も重要である。

また精神疾患を持つ当事者が生活のしづらさや症状に自己対処していくためのツールとして、「当事者研究」や「元気回復行動プラン（WRAP）」などが紹介されており、精神疾患を持つ人たちの社会生活の質や満足度を高め、personal recovery を促進するアプローチとして、臨床実装研究、普及が求められている。

統合失調症においては、幻覚や妄想は薬物療法の標的であるが、治療抵抗性の病態が3割程度あることが知られているほか、社会機能低下と強い関連を示す陰性症状・認知機能障害・自我障害においては薬物の効果は限定的なものである。したがってこうした症状や障害に対して、特異的な効果をもたらす心理・社会的治療の開発が期待される。認知症に対する心理・社会的治療については、従来介護者の心理的ストレスや抑うつに対するさまざまな介入の試みが行われてきた。近年では、よりフォーカスを絞った介護者に対する認知行動療法的アプローチが注目されている。さらに、これまでむしろ認知行動療法の対象から外されていた認知症の当事者に対しても、初期段階やMCI、前臨床アルツハイマー病の段階であれば、十分認知行動療法の効果を期待できる。将来15～20年後にアルツハイマー型認知症になるリスクが高いと判断された人にどのように疾患説明をするか、告知のもたらすインパクトにどう心理的にサポートしていくかも重要課題である。

近年、心理・社会的治療法が脳機能に及ぼす影響についても関心が寄せられている（Pu et al., Schizophr Res 2014）。脳機能にみられる効果が臨床面での有効性と関連することも示唆されており、サロゲートマーカーとして可能性を示唆するとともに、心理・社会的治療中の脳機能の変化を患者にフィードバックするニューロフィードバックの有用性検証も必要である。

取り組むべき課題

- ・効果のある心理・社会的治療法の質の確保とその臨床実装及び普及研究
- ・海外で有効性が検証されている心理・社会的治療法のマニュアル開発と日本での効果検証
- ・生物学的治療法に対する反応性が不十分な疾患や病態に対する新しい心理・社会的療法の開発
- ・当事者が望む社会機能や QOL に関する評価尺度の開発
- ・心理・社会的治療法の治療効果等と相関する生物学的・行動学的指標の探索

12. 包括的治療プログラム開発・普及研究

現状

精神疾患においては、治療を行ったすべての患者の 30-50% しか、効果が得られないということが指摘されており、前述したような新たな診断法・治療法の開発が不可欠であることは言うまでもない（Wong et al., Int J Neuropsychopharmacol 2010）。一方で、裏を返せば、30-50% の患者には治療を行えば効果が得られるということから、現在ある治療法を均てん化し普及することは重要な課題である。そのためのツールとなるガイドラインの作成は進んでいるものの、日本医療機能評価機構の EBM 普及推進事業 Minds の診療ガイドライン作成マニュアルに準拠して、標準的な手法で作成されているガイドラインはほとんどない。Minds は、作成したガイドラインの普及とその検証を推奨しているが、精神科領域以外においてもほとんどなされていない。現在ある治療法を均てん化し普及するためには、標準的な手法で各精神疾患のガイドラインを作成し、普及を行い、更に検証を行うために作成したツールを用いた評価を行い、ガイドラインの改訂と普及方法の向上を行う研究を進めていくというようなプロセスが必要である。この分野の研究は、地味ではあるが目の前の精神疾患患者に一番早く届く研究であると言える。

既存診断における客観的診断法の開発や層別化、既存治療法の改良研究も欠かせない課題である。臨床現場では時間の制約、患者から得られる情報の制約、医師の技量の制約により適切な診断と治療を常に行うことができないわけではない。よって、既にある診断基準と治療法の枠組みを活用し、改良を目指す

研究は、既存の中で最善の診断と治療を普及させ均てん化させることに直結する。このような研究は、新規診断法・治療法の開発で見出された様々なバイオタイプなどを、臨床実装していく上でも役立つものである。臨床実装への道筋は、バイオタイプについて、一施設における再現性の検討、多施設における再現性の検討を経て、認可を受け診療報酬が認められるようになる必要がある。また、診断法開発などにおいては、簡単に扱える機器の開発、検査の短時間化、費用なども課題になる。

多くの生物学的治療や心理・社会的治療法の開発は、統制された条件下において、単独の効果を評価する研究（efficacy study）によって進められている。一方、臨床現場では、そうした治療法を組み合わせることで、個人に対して最大効果を挙げられるよう工夫をこらしている。しかし、適正な治療法の組み合わせに関する研究は少ない（Matsuda et al., Psychiatry Clin Neurosci 2014; Sato S et al., Clin Pract Epidemiol Ment Health 2014）。今後、様々な生物学的治療や心理・社会的治療法を組み合わせた包括的治療法の開発、検証を臨床実装研究として推進する必要がある。

これらの診断法・治療法の均てん化と普及研究や臨床実装研究は、一般にサイエンスとしての評価が低く、研究業績が得られにくく、研究費の取得も困難であり、研究者としてのキャリア形成にも不利であるため、取り組む研究者は少なく、日本の臨床研究の弱さとして問題となっている。一方で、精神科医としてこの分野の研究に興味を持つものも多いため、基盤的な下支えを行う研究施設が中心となり、キャリア形成も含めた人材育成システムを構築する必要がある。

取り組むべき課題

- ・標準的な手法による各精神疾患のガイドライン作成
- ・ガイドラインの普及や検証とその評価ツールの開発
- ・既存診断における客観的診断法の開発や層別化、既存治療法の改良研究
- ・生物学的治療法と心理・社会的治療法を統合した包括的治療プログラムの開発
- ・臨床実装研究と普及研究の人材育成システムの構築

精神疾患克服の克服と障害支援にむけたロードマップ

	前期	中期	最終目標
疫学	・精神疾患コホート研究（レジストリ） ・一般住民を対象とした思春期コホート研究 ・若年成人の閾値下抑うつ症状者のコホート研究 ・妊産婦コホート研究 ・高齢者の神経変性疾患ハイリスクコホート研究 ・ゲノム変異を同定した方を対象とした前向きコホート研究	環境リスク要因の同定、遺伝環境相互作用の解明	精神疾患の予防法の開発
ゲノム	・精神疾患の大規模なゲノム解析（家系解析を含む）からリスク変異の同定 ・精神疾患のエピジェネティクス解析 ・ゲノム医療の推進	精神疾患の遺伝的構造の解明 精神疾患のエピジェネティック構造の解明 ゲノム医療の実現	精神疾患のスクリーニング 検査法の開発
iPS 細胞	・ゲノム変異を同定した患者などの精神疾患患者由来 iPS 細胞の樹立 ・患者由来 iPS 細胞から誘導した疾患モデル細胞およびモデル組織の作製 ・患者由来 iPS 細胞から誘導した疾患モデル細胞・組織を用いた病態解析、創薬スクリーニング系の構築 ・バイオマーカー研究やモデル動物研究で見出した分子の患者由来 iPS 細胞から誘導した疾患モデル細胞・組織を用いた病態における意義の検証	iPS 細胞およびモデル組織の創薬研究への応用 （化合物スクリーニング、副作用の検討） iPS 細胞およびモデル組織のバイオマーカー研究への応用	精神疾患の客観的診断検査 法の開発
バイオマーカー	・既存の病態仮説に依拠しない網羅的解析法による精神疾患の病因・病態に関するバイオマーカーの同定 ・ヒトとモデル動物の両方で測定可能で、共通に変化するバイオマーカーの同定 ・モデル動物で見出された所見に関して、患者由来バイオマーカーを用いて確認 ・バイオマーカーによる治療反応性予測法の開発	精神病態を反映するバイオマーカーの確立 精神疾患のバイオマーカー、定量的認知行動指標を用いた precision medicine の実現	精神疾患の根本的治療薬の 開発
脳組織	・日本ブレインバンクネットを基盤として、精神疾患患者の死後脳組織の集積 ・脳組織の集積を行う研究者、脳組織研究を行う研究者の育成 ・モデル動物研究で見出された精神疾患の原因脳部位の病態解析 ・ヒト脳の透明化技術など形態学的解析技術の開発 ・脳組織を用いたバイオマーカーの妥当性検証 ・脳の病理学的変化を伴う精神疾患の脳病理所見を元にした再分類	精神疾患特異的脳病態の同定 脳病理に基づく精神疾患の再定義と診断への応用	精神疾患の即効的治療法の 開発
モデル動物	・精神疾患の発症に強く関与するゲノム変異を持つモデル動物の作製 ・トランスレータブル脳・行動指標を用いた神経回路病態解析 ・患者由来 iPS 細胞、バイオマーカー、脳組織研究で見出した病態のより詳細な分子メカニズムの解析 ・精神疾患の症候である主体的な体験のモデル動物における評価システムの構築	精神疾患の神経回路病態の同定 精神疾患の分子病態の解明	
脳画像・行動	・大規模・疾患横断的・マルチモダリティ脳画像・臨床・行動指標の蓄積 ・AI 解析等を用いたバイオタイプの同定 ・バイオタイプ分類の多施設共同臨床試験研究及び創薬前臨床研究への応用 ・層別化バイオマーカーの作製	精神疾患の脳画像診断検査法の確立 精神疾患バイオタイプの臨床実装 ニューロフィードバック療法の臨床実装	

	・ニューロフィードバック療法の開発 ・脳組織病理学的変化を生前に検出できる脳画像バイオマーカーの開発		精神疾患の標準的な治療法の普及 精神疾患の包括的治療プログラムの普及 精神疾患に対する偏見の克服 精神疾患患者と共に生きる社会の実現
精神保健・予防	・精神病の前駆段階を対象とする多施設共同研究と診断治療法の開発及びガイドライン作成 ・AYA 世代の若者を中心とする学校精神保健予防対策の推進 ・自殺関連、産業精神保健、母子精神保健、睡眠衛生、行動嗜癖研究の推進 ・摂食障害の地域におけるエビデンスベーストモデルサービスの構築		
診断法開発	・DSM-5 と ICD-11 の適正使用の検証と啓発活動 ・DSM-5 と ICD-11 の診断分類の妥当性の検討や新たな診断項目の導入の検討 ・バイオタイプによる同一診断における層別化 ・バイオタイプによる診断横断的な患者群における層別化 ・ディメンショナルな視点を取り入れた診断学の再構成の検討		
生物学的治療法	・ガイドライン作成（抗精神病薬による副作用、妊産婦のメンタルヘルス、自動車運転、ベンゾジアゼピン等） ・臨床試験に適した患者層別化法とより適切な評価尺度の開発 ・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 ・薬物以外の生物学的治療法の改良と普及（ニューロモデュレーションや高照度光療法・覚醒（断眠）療法など		
心理・社会的治療法	・効果のある心理・社会的治療法の質の確保とその臨床実装及び普及研究 ・海外で有効性が検証されている心理・社会的治療法のマニュアル開発と日本での効果検証 ・生物学的治療法に対する反応性が不十分な疾患や病態に対する新しい心理・社会的治療法の開発 ・当事者が望む社会機能や QOL に関する評価尺度の開発 ・心理・社会的治療法の治療効果等と関連する生物学的・行動学的指標の探索		
包括的治療プログラム開発・普及	・標準的な手法による各精神疾患のガイドライン作成 ・ガイドラインの普及や検証とその評価ツールの開発 ・既存診断における客観的診断法の開発や層別化、既存治療法の改良研究 ・生物学的治療法と心理・社会的治療法を統合した包括的治療プログラムの開発 ・臨床実装研究と普及研究の人材育成システムの構築		

4. 精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進体制の提言

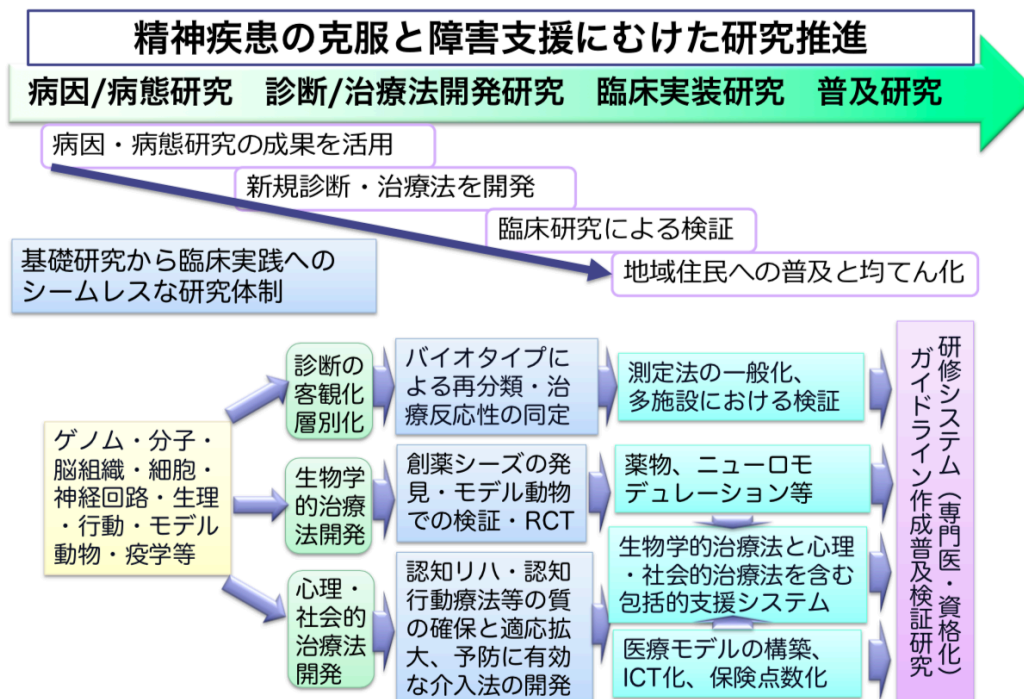
精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進は、病因・病態研究の成果を生かして、新しい診断・治療法を開発し、臨床研究による検証を行い、地域住民への普及と均てん化を行うものである。元々、精神医学は、その内容が分子から社会まで幅広く、分子生物学から人文・社会科学に至るまで、幅広い領域と連携しながら研究を進めることが必要である。また、患者を対象とした臨床研究と、病態メカニズム解明に必要なモデル動物や細胞・分子レベルの研究を行う神経解剖学・神経生理学・神経生化学・神経薬理学などの基礎研究とを有機的に連携した、臨床・基礎融合研究が必要である。しかしながら、診療・教育で多忙な臨床教室において、高度な先端の実験研究を行うことは容易ではない。ましてや、高度な先端の実験研究を行っている基礎研究者が臨床研究を行うことは不可能である。そのため、臨床研究者と基礎研究者が一体となって研究できるような研究拠点の形成が何よりも重要である。加えて倫理的配慮の上で研究を推進する上で、全ての研究拠点において研究倫理専門職の配備と研究倫理審査体制の整備が不可欠である。

近年、研修制度、専門医制度の充実に伴って、研究に従事する精神科医が減少傾向にあることが懸念されているが、精神疾患研究を推進するには、臨床・基礎融合研究を担う人材の育成、特に研究に従事する医師の育成が必要である。そのためには、こうした研究拠点では、精神疾患研究を推進するだけでなく、研究者ならびに研究倫理専門職の育成も進めていく必要がある。

各拠点では、そのミッションに特化した、臨床、基礎の両面で水準の高い研究を進める。そのため、1つの講座・研究室等の中で、臨床を軸としたPI（教授等の主任研究者）が、基礎を軸としたPIと共に研究を進められる体制を作る必要がある。これらのPIの元、研究員、心理職、技術職、更に膨大なデータの解析を意味づける上で重要な役割を果たすバイオインフォーマティシャンなど、多様なスタッフが必要である。各拠点は、大学院生を近隣の大学から受け入れ、教育を行う。さらに、拠点間でもネットワークを形成し、有機的な研究を展開する。

全ての拠点は、基礎研究から臨床研究まで、トランスレーショナルな視点を持ち、基礎・臨床を統合させた研究を展開する。

こうした拠点の活動、特にコホート研究や人材育成は、通常の研究費のような、5年間という短い期間ですぐに成果がでる性質のものではないことから、長期的な予算的措置が必要となり、中間評価を、成果の評価ではなく、ミッションに向けてしっかり活動を進めているかという視点で行うべきである。



研究拠点

・研究基盤整備拠点

各研究拠点のデータを社会実装につなげるために、それらを集約して効率的に活用できるシステムを作る拠点が必要である。その基となるのが精神疾患レジストリであり、その管理、運営を行う拠点となる。本拠点では、精神疾患の自然歴を明らかにするためのコホート研究を進めるとともに、臨床情報とともにバイオリソースを収集し、各拠点に散在するデータについてはカタログ情報を整備して、紐付けされるようにすることで、その転帰の予測指標としてのバイオマーカーを明らかにすることが可能となる。また、予防的な観点から、一般児童らを対象に発達期における精神機能の発達に関して、遺伝環境相互作用を検討することで、精神疾患の発症につながるリスク因子の抽出から、予防戦略の立案につなげていくことも重要である。レジストリ作成には、精神神経学会、企業関係者、当事者が参加する。

この拠点には、疫学研究の専門家、生物統計家、データマネジメント、各研究拠点の内容を包括的に理解統合できる人材が必要である。

・ゲノム研究拠点

全国の研究拠点間で連携することにより、多数の DNA サンプルを収集し、正確な精神医学的診断・評価を行うと共に、ゲノムワイド関連解析、全エクソーム解析、全ゲノム解析を進めていく。

この拠点では、臨床評価、分子生物学、バイオインフォマティクスの各々のスキルを持つ人材が必要である。

・iPS 細胞研究拠点

特定の精神疾患関連ゲノム変異を有する患者を含め、詳細な精神医学的診断・評価が行われた患者末梢細胞から iPS 細胞を樹立する。ゲノム編集を用いた、アイソジェニック iPS 細胞も作製する。樹立した疾患モデル細胞を用いて、病態解析を進めると共に、樹立した細胞を他の研究機関にも供給し、更なる病態解明、副作用研究、創薬研究等に応用する。

この拠点には、臨床評価、iPS 細胞技術、分子生物学、神経科学、バイオインフォマティクスのスキルを持つ人材が必要である。

・バイオマーカー開発拠点

全国の研究拠点間で連携することにより、正確な精神医学的診断・評価が行われた症例におけるサンプル（血液、脳脊髄液など）を多数収集すると共に、オミックス解析により、様々なバイオマーカー探索を行う。臨床研究における注意点（個体差、服薬や食事の影響等）に留意すると共に、モデル動物の限界を乗り越えて、真に有用なマーカーを開発するためには、臨床施設と、動物実験を行うことのできる研究所を併設した施設である必要がある。また、ポリソムノグラフィー、多チャンネル脳波計など睡眠学研究で頻用される生理学的手法を用いたバイオマーカー探索も行う。候補分子のイメージングのための技術開発を行い、病態解析を進めると共に、臨床試験のためのサロゲートマーカー（臨床効果評価系）の開発、新薬の投与量設定などの創薬開発研究も進める。

この拠点では、脳脊髄液採取、臨床評価、化学分析、放射線医学、オミックス解析、生理学的解析、画像解析、バイオバンク、バイオインフォマティクスのスキルを持つ人材が必要である。

・脳組織研究拠点

生前に正確な精神医学的診断・評価が行われた症例の脳組織を集積し、神経病理学的評価を行うと共に、研究者に脳組織を提供するブレインバンク機能を担う。

この拠点には、臨床評価、人体病理学、神経病理学、剖検技術、脳組織取扱技術、標本作製技術などのスキルを持つ人材が必要である。

・モデル動物研究拠点

ゲノム研究により見いだされた変異を導入したモデル動物を作出し、回路遺伝学、オプトジェネティクスなどの先端技術を駆使した神経回路解析や細胞内分子病態の解明を行うと共に、国内の研究者に供給する。また、臨床研究で得られたバイオマーカーの検証や、バイオマーカーのメカニズム解明を進める。また、モデル動物から得られたシーズは、企業での創薬開発へとつなげる。

この拠点では、精神医学、神経科学、分子細胞生物学、オミックス解析技術などのスキルを持つ人材が必要であり、創薬や知的財産管理に関する組織的サポートも必要である。

・脳画像・行動研究拠点

MRI 測定法および解析技術の開発、およびデータ共有化のためのプラットフォーム開発を行い、詳細な精神医学的診断・評価が行われた患者での測定を進める。更に、データベースを構築し、多人数での解析、神経心理検査、ゲノムと画像の統合的解析を進める。

この拠点には、臨床評価、脳画像解析、分子化学の専門家、システムエンジニアなどの人材が必要である。

・精神保健・予防研究拠点

精神病発症危険状態(At-Risk Mental State) や初回エピソード精神病を含む早期精神病の症例は、すべての診療機関を受診する可能性はあるものの、活発に研究活動をしている施設においてさえ 1 施設における受診者数は限定されている。有意な研究結果を導くには、拠点を中心としながらも、多施設共同研究が欠かせない。

この拠点には、早期精神病の診断や治療に習熟した人材が必須であり、若年者に施行可能な低侵襲の検査機器が必要である。

・生物学的治療法研究拠点

現在、臨床現場で用いられている向精神薬に関するガイドラインを、効果の観点だけでなく、副作用や身体疾患との関連も含めて作成する。生物学的治療法の臨床試験に適した患者層別化法と評価尺度を開発し、臨床試験データの共有化システムを開発する。向精神薬だけでなく、ニューロモデュレーション治療法の改良と普及も行う。

この拠点には、臨床評価、薬物療法、神経精神薬理学、ニューロモデュレーション、レギュレトリーサイエンス等のスキルを持つ人材が必要である。

・心理・社会的治療法研究拠点

精神疾患の脳病態理解、および新たに開発された精神疾患の生物学的診断・検査法を考慮に入れた、精神疾患に対する心理・社会的治療法（既存の心理・社会的治療法、産業精神保健、自閉スペクトラム症等の発達障害に対する療育法、ニューロフィードバックなど）の開発を行う。その基盤の上で、モデル医療の実施及び普及のための研究を行う。

この拠点には、臨床評価、精神療法、精神保健、生物統計、作業療法、臨床心理、児童青年精神医学、脳画像解析等のスキルを持つ人材が必要である。

・包括的治療プログラム開発・普及研究拠点

各研究拠点で開発された創薬シーズを元に抽出された候補化合物の第二相以降の臨床試験および市販後第四相試験の推進、および研究マネジメントを通じて支援を行う。同様に心理・社会的治療に関しても、社会機能や主体的 QOL などの新たなアウトカムメジャーや治療の指針となる患者層別化マーカーの開発とともに、臨床研究の推進を行う。

一方、薬物、ニューロモデュレーション等の生物学的治療、様々な心理・社会的治療に関するエビデンスは集積され、エビデンスに基づく治療法を含む治療ガイドラインの作成も進められている。こうしたガイドラインに基づく医療実践が十分なされているとはいえない。さらに、実臨床においては、個々の患者にどの治療法をいかに組み合わせるかという視点が必要となるが、医療経済的な側面を考慮に入れた指針に関する検証は不足している。各治療法に関する研修等、普及のための活動とともに、その検証に必要な指標を開発し、包括的治療パッケージに関する第四相試験（製造後臨床試験）を実施するシステムが必要である。このような臨床実装研究に加えて、地域住民に有用な治療法を届けるための普及研究を行う拠点が必要である。

この拠点には、臨床評価、データマネジメント、レギュラトリーサイエンス、精神療法、作業療法、臨床心理、医療経済、生物学的治療（薬物療法、ニューロモデュレーション）、生物統計等のスキルを持つ人材が必要である。

まとめ

精神疾患は大きな社会負担となっている。精神疾患研究に取り組むための条件が揃った我が国で、精神疾患を研究し、原因を解明し、診断法、治療法、介入法を開発することは、こうした社会負担を減らし、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。疫学研究、ゲノム研究、iPS細胞研究、バイオマーカー研究、脳組織研究、モデル動物研究、脳画像・行動研究から、精神保健・予防研究、診断法開発研究、生物学的治療法、心理・社会的療法研究に至るまで、幅広い領域の研究者が有機的に連携し、臨床・基礎融合研究へと展開することによって、精神疾患を克服することができる。また精神疾患がもたらす実世界上の様々な障害についてもその支援方法の開発や、社会にそうした支援を広く届ける体制の整備についての研究も求められている。こうした精神医学研究推進には、人材育成が必要であり、研究教育拠点を形成し、拠点間の有機的な連携により研究を展開する必要がある。人材育成やコホート研究は、5年程度の短期間に成果が出るものではなく、長期的な視点が必要である。

用語集

- ・ 本文中に記載されている主な精神障害に関する説明

統合失調症、うつ病、双極性障害、強迫症（強迫性障害）、摂食障害、社交不安症・不安障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、自閉スペクトラム症・発達障害、認知症（アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、軽度認知障害）、アルコール乱用・アルコール依存症、については下記の厚生労働省のサイトをご参照下さい。

- ・ 統合失調症：http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_intro.html
- ・ うつ病：
http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_depressive.html
- ・ 双極性障害：
http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_bipolar.html
- ・ 強迫症（強迫性障害）：
http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_compel.html
- ・ 摂食障害：http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_eat.html
- ・ 社交不安症・不安障害：
http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_panic.html
- ・ 心的外傷後ストレス障害（PTSD）：
http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_ptsd.html
- ・ 自閉スペクトラム症・発達障害：
http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_develop.html
- ・ 認知症（アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、軽度認知障害）：http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_recog.html
- ・ アルコール乱用・アルコール依存症：
http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_alcohol.html

以下、五十音順

- ・ iPS 細胞
induced pluripotent cells の略。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。
- ・ AYA 世代

15 歳から 30 歳前後の思春期・若年成人 (Adolescent and Young Adult, AYA)。精神疾患の好発期であると同時に、進学、就職、結婚、出産・育児、などの人生の転機が多い時期でもある。

- ・ アンチスティグマ

貧困や心身の疾患等、特定の対象に対する偏見や差別、ネガティブなイメージはスティグマと呼ばれる。このスティグマの問題を解決する姿勢や活動がアンチスティグマである。精神障害へのスティグマによっては、精神科受診の遅れや患者の社会参加への障壁等に繋がっており、アンチスティグマ活動の必要性が叫ばれている。

- ・ 陰性症状

統合失調症に特徴的な症状群を指し、意欲や感情、自発性、活動性が低下したり、失われたりしている状態。対比的に使用される陽性症状は、幻覚や妄想など統合失調症に関する症状の出現を意味する。

- ・ ウイルスベクター

神経系に感染するウイルスから、病原性や複製能などを失わせたもの。この中に、実験のために神経細胞に作らせたい蛋白質の遺伝子を組み込み、特定の脳部位に感染させることにより、特定の神経細胞を観察したり、操作したりするために用いる。

- ・ エピジェネティクス

DNA の配列変化によらない遺伝子発現を制御・伝達するシステムおよびその学術分野のこと。遺伝子発現が環境の影響を受けることから、遺伝環境相互作用を分子レベルで研究できるのではないかと期待されている。全ゲノムのエピジェネティックな状態を調べる研究をエピゲノム研究という。

- ・ オプトジェネティクス

特定の神経細胞に、光に反応して神経細胞が興奮するような藻類由来の蛋白質などを作らせて、神経細胞の活動を人為的に操作する手法。観察するだけではわからない神経回路の動態と行動の間の因果関係を解明できる神経科学の新たな技術として注目されている。

- ・ オミックス解析

生体内のゲノム、転写物、蛋白質、ペプチド、脂質、糖、代謝物と臨床情報とを網羅的に解析する方法。遺伝子全てをゲノム、転写物全てを「トランスクリプトーム」、蛋白質全てを「プロテオーム」、代謝物全てを「メタボローム」と呼ぶ。このように、ある組織、細胞等の全ての分子を一網打尽に調べる手法をオミックス解析と呼ぶ。こうした解析には、高度の技術が必要とされる。

- ・ 回路遺伝学

マーカーとなる分子、あるいは神経細胞を操作できるような分子を、特定の神経回路だけで作られるようにするなど、遺伝子改変動物作製技術を用いて、神経回路の解明を行う研究の総称。

- ・ 科学的根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)
治療者の好みなどに依拠するのではなく、最新・最良の科学的根拠に基づいて行われる医療のこと。EBM により、その時代における最も質の高い医療の提供が期待される。
- ・ ガンマオシレーション (auditory steady state gamma response: SSR)
脳波や脳磁図で検出される γ 帯域 (30~100 Hz) の周波数をもつ脳活動。大脳皮質における情報処理に重要な役割をもつとされている。
- ・ ゲノム
ヒトなどが持つ、遺伝子のひとそろいのこと。その実態は DNA という物質である。
- ・ ゲノムワイド関連研究
ヒトの持つゲノム (30 億塩基×2) の中から、50 万~100 万個の代表的な遺伝子の個人差を調べることにより、ゲノムのどこに関連遺伝子が存在するかを明らかにする研究。
- ・ コピー数変異
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変異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
前向き研究のこと。ある時点で定めた特定の対象(参加者)を、その後、年単位で長期に経過観察していく疫学的手法。
- ・ 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。
- ・ シナプス病態
シナプス (神経細胞と他の神経細胞の接合部分) の異常が疾患の原因として考えられる状態。統合失調症においては過剰なシナプス除去や記憶シナプスの減少などが病態に関わっているのではないかという報告がある。
- ・ 障害
障害支援というときの障害とは、生活上の能力障害を指し disability の訳語である。これまで精神科領域では診断名としての disorder も「障害」と訳されていたが、11th revision of International Classification of Diseases (ICD-11) の導入を契機に disorder の訳語は原則として「症」となる予定である (例: 双極性障害→双極症)。なお impairment と disturbance も医学領域では障害と訳されることがあるが、これは生理機能の障害を指す (例: impairment of memory 記憶障害, disturbance of consciousness 意識障害)。
- ・ 心電図 QT 延長
心臓の電氣的活動を記録した心電図において、Q 波と呼ばれる波形の始まりから T

波と呼ばれる波形の終わりまでの時間が通常より長くなっている状態。失神や突然死のリスクになると考えられている。先天的な(生まれながらの)QT延長だけではなく、向精神薬を含む薬剤の影響によってもQT延長は生じうる。

- ・ 精神症候学

患者の症状や訴えを正確に記述・分類する試みを通じて、精神疾患の診断に結びつける学問

- ・ 操作的診断基準

症状に基づき言語的に診断名が定義された基準。ある精神障害の特徴となる病像がいくつ当てはまるのかという観点で診断は下される。

- ・ デノボ変異

両親が持っていない遺伝子変異が子に見られる場合。いわゆる突然変異。以前はこうした変異を見つけることは不可能に近かったが、次世代シーケンサーの登場により、デノボ変異を同定することが初めて可能になり、精神疾患の一部はデノボ変異によるものであることが報告されている。

- ・ ドパミン過感受性精神病

統合失調症患者において抗精神病薬長期投与によって脳内ドパミン D2 受容体密度が代償的に増加し、再発しやすくなるとともに重症化、難治化にも繋がる病態として、発現機序や治療法に関する仮説が提起されている。

- ・ トランスレータブル指標

ヒトから動物に、あるいは動物からヒトに、翻訳 (translate) できる (able) 指標、という意味。

- ・ ニューロフィードバック療法

脳波計やMRIなどの機器を用いて脳活動の状態をモニタリングし、リアルタイムでその結果を本人にフィードバックすることで、脳の状態に変化を導くことが可能となる。この変化を精神疾患等の治療に役立てるように開発されたものをニューロフィードバック療法と呼ぶ。

- ・ バイオタイプ

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。

- ・ バイオマーカー

生物学的指標のこと。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言う場合もある。

- ・ fMRI(ファンクショナル MRI)

MRI (Magnetic Resonance Imaging：核磁気共鳴画像) とは、磁場と電波を用いた脳画像法である。MRI を用いて、何らかの心理的作業を行う前後で脳画像を撮像することによって、血流が変化した脳部位を明らかにする方法。安静時に行い、どの脳領域とどの脳領域が一緒に活動しているかを画像化したものを安静時結合 fMRI という。
- ・ プラセボ

新薬の有効性を調べる際、暗示効果による改善かどうかを区別するために、比較対照に用いる偽薬のこと。
- ・ ブレインバンク

生前や遺族の同意に基づいて、解剖時に遺体より摘出した脳を、研究に利用可能な形に加工し、研究者に配布する仕組み。海外では多くのブレインバンクが活動しているが、日本では未発達なため、多くの日本の研究者は海外のブレインバンクに依存して研究を行っている。
- ・ 分子イメージング

放射性同位元素を含む薬剤を注射し、その脳内の分布を調べることにより、その薬物が標的とする脳内の分子を画像化する方法。
- ・ マイクロ RNA

20 から 25 個前後という少数の塩基から成り、他の遺伝子発現を調節する機能を有する一本鎖 RNA (リボ核酸)。統合失調症患者の神経細胞の異常において特定のマイクロ RNA が関与していたという報告もあり、新たな創薬ターゲットとしても注目されている。
- ・ ミスマッチ陰性電位 (Mismatch Negativity: MMN)

受動的に予測された事象と実際に入力された刺激が異なる場合に生じる、事象関連電位の成分。精神疾患の早期発見のためのバイオマーカー候補ともされている。
- ・ メンタルヘルスリテラシー

個人の行動に影響する、精神保健に関わる知識や考え。精神的な問題を抱えた際の対処方法
- ・ モデル動物

精神疾患を幻聴等の症状で定義する限りでは、動物に精神疾患があることを証明できないが、人の精神疾患と同じ原因で生じ、類似の行動変化を示し、同じ薬が有効であれば、精神疾患と相同と見なすことができ、こうした動物を、精神疾患そのものと言えるかどうかは保留して、「モデル動物」と呼ぶ。
- ・ YLDs (Years Lost due to 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も焦点を当てているため、YLDs を提示した。

提言作成メンバー

安藤久美子（聖マリアンナ医科大学神経精神科学教室）
池淵恵美（帝京大学医学部精神神経科学講座）
伊豫雅臣（千葉大学大学院医学研究院精神医学）
岩田仲生（藤田保健衛生大学医学部精神神経科学講座）
内山 真（日本大学医学部精神医学系）
大森哲郎（徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野）
大野裕（一般社団法人 認知行動療法研修開発センター）
尾崎紀夫（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野）
笠井清登（東京大学大学院医学系研究科精神医学）
加藤忠史（理化学研究所脳神経科学研究センター）
神尾陽子（お茶の水女子大学人間発達教育科学研究所・国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部）
岸本泰士郎（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）
久住一郎（北海道大学大学院医学研究院精神医学教室）
清水栄司（千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学・子どものこころの発達教育研究センター・認知行動療法センター）
鈴木道雄（富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学教室）
中神由香子（京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座）
中込和幸（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）
中里道子（国際医療福祉大学医学部精神医学）
橋本亮太（大阪大学連合小児発達学研究科）
堀之内徹（北海道大学大学院医学院神経病態学講座精神医学教室）
松田哲也（玉川大学脳科学研究所）
三村 將（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）
水野雅文（東邦大学医学部精神神経医学講座）
村井俊哉（京都大学大学院医学研究科精神医学教室）
山脇成人（広島大学社会産学連携室）
吉村玲児（産業医科大学精神医学教室）