

—— 教授就任記念講演 ——

2019年6月3日（月）：医学部百周年開設記念ホール
星陵オーデトリウム 講堂

精神疾患の病態解明と個別化精神医療の実現を目指して

東北大学教授

富田博秋



略 歴

- 1989年 3月 岡山大学医学部卒業。同年4月同大学神経精神医学教室に入局。
- 1995年 3月 岡山大学大学院医学研究科修了（医学博士取得）。同年6月～、兵庫県・高岡病院勤務。
- 1997年 4月～ 長崎大学・医学部・人類遺伝学教室。精神神経疾患の分子遺伝学研究に着手。
- 2000年 1月～ カリフォルニア大学アーバイン校医学部・精神医学講座、生理学講座
- 2006年 8月～ 東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野（助教授／准教授）。
- 2011年 3月～ 東日本大震災以来、宮城県を中心に被災地の精神保健支援活動に従事。
- 2012年 4月～ 東北大学 災害科学国際研究所 災害精神医学分野（教授、東北大学 大学院医学系研究科／東北大学病院／東北大学 東北メディカル・メガバンク機構を兼任）。
- 2018年 12月～ 東北大学 大学院医学系研究科 精神神経学分野 教授／東北大学病院 精神科 科長（東北大学 災害科学国際研究所 災害精神医学分野／東北大学 東北メディカル・メガバンク機構を兼任）。

——教授就任記念講演——

精神疾患の病態解明と個別化精神医療の実現を目指して

Towards the Elucidation of the Brain Mechanism of Psychiatric Disorders and the Development of Personalized Psychiatry

富 田 博 秋

東北大学 大学院医学系研究科 精神神経学分野

統合失調症、気分障害を始めとするほとんどの精神疾患の病因については現在のところ分かっていません。精神疾患の病因解明を困難にしている要因として、(1) 病態に関与する効果量が小さい遺伝要因や環境要因が多く重なることで発症すると想定されること、(2) 脳内で客観的に捉えられる変化が僅かで捉えにくいこと、(3) 精神内界での現象が言動の形で表出されたものが診断や病状把握の主たる拠り所となっていること、(4) 病態の多様性に加え、人格・個性・認知機能特性の多様性が大きく、相互が区別しにくく重複していること、などがあげられます。関連して、精神疾患の診断は客観的な生体指標に基づいて行われるのではなく、罹患者の言動を評価することで行われているのが現状です。病態メカニズムに基づいた治療法の開発も困難です。

私は、岡山大学で医学生をしている間、精神科病院に入院する児童に勉強を教えに通うようになり、様々な入院中の患者さんや精神医療に関わる関係者の方と交流する機会を得ました。その中で、社会の精神疾患への偏見やスティグマが大きいことや、精神疾患罹患者にとって医療や保健の体制に改善の余地が大きいことを感じるようになりました。同時に、精神疾患への偏見やスティグマを改善し、患者さんにとって有用な精神医療や保健の体制を着実に築いていく上で、精神医学が精神疾患の生物学的な本態を捉える学問として発展し、科学的基盤に立った精神医療を行えるようになることこそ重要と感じるようになりました。当時、岡山大学の精神科は本邦で精神疾患の生物学的研究の中心的役割を担っていたこともありそのまま岡山大学精神科の大学院に入学しました。

精神疾患は遺伝要因に環境要因が加わって発症するものという大まかな理論上の理解は当時も現在も変わりませんが、当時は遺伝素因や環境要因といっても分からないことが多過ぎて、精神疾患の原因の解明が可能であるとは考え難い雰囲気がありました。一方、抗

精神病薬や抗うつ薬など精神疾患に一定の治療効果のある薬剤は多種臨床で用いられるようになっており、精神疾患の生物学的なメカニズムの研究はもっぱら精神科治療薬の薬効メカニズムに関するものであるか、神経伝達異常など病態仮説をモデル動物で検証する研究が主体でした。当時の岡山大学精神科は大月三郎教授の元、てんかんのキンドリングモデルラットの電気生理や覚醒剤投与モデルラットの薬理学的研究が活発だった一方、世界的には神経伝達物質受容体のクローニングが進み、分子遺伝学的研究の黎明期でした。私はフェンサイクリジンというNMDAグルタミン酸受容体遮断作用のある解離性麻酔薬で、精神病状態を惹起することが知られる物質を投与したラットの脳内の各種神経伝達物質受容体の遺伝子をコードするmRNAの発現を定量し、学位論文としました。同時期、海外では、世界では統合失調症罹患者に認められた染色体転座の解析や統合失調症の多発家系の連鎖解析により、統合失調症の遺伝子座位を示唆する報告がなされはじめました。これらの研究は後から再現性が乏しいことが分かったのですが、当時は、遠からず、精神疾患の病因の解明も現実のものとなるのではないかとワクワクしながら報告を読みました。

1993年からは一旦、兵庫県の精神科病院で臨床に専念していたのですが、1995年にヒトゲノム計画が日本でも本格化するニュースを耳にして、どうしても若いうちにゲノム研究の手法で精神疾患の病因解明に関わってみたいと思うようになりました。関連する学会などで、いろいろな先生に声をかけさせて頂き、相談していましたが、長崎大学人類遺伝学教室の新川詔夫先生が受け入れてくださることになりました。岡山大学精神科医局のご理解もあり、1997年から2000年まで同研究室に内地留学をして、長崎大学精神科の先生方にもお世話になりながら研究活動を行いました。長崎大学人類遺伝学教室では、染色体異常に伴う疾患の染色体転座などの切断点周辺に疾患の責

任遺伝子を特定する手法や、疾患を罹患する方が複数おられる家系の方につきゲノム全体に散らばる多型部位の多型を調べることにより疾患の責任遺伝子が局在する染色体領域を特定する連鎖解析の手法を用いて研究を行いました。

急に運動を始めると、運動を起こした四肢を中心に不随意運動が生じる発作性運動誘発性コレオアテオシスというてんかん関連疾患が家系内で複数発症されている方に協力して頂き、16番染色体の中心部分に責任遺伝子が存在することを突き止めました。当時は、かなり時間がかかりましたが、現在の技術を持ってすれば、あっという間にゲノム全体の遺伝子多型を調べることが可能です。従って、1つの遺伝子の変異で疾患が生じる単一遺伝性疾患であれば、たちどころに責任遺伝子を特定することが可能になりました。

しかしながら、統合失調症、うつ病、双極性障害を始めとする主な精神疾患は、多数の遺伝子多型の組み合わせに発生や発達の過程で暴露する環境要因が加わって罹患感受性が定まり、これに更に直近のストレスや環境要因が加わって、発症するものと考えられます。多型解析研究をしばらくしているうちに、当時の多型解析技術レベルやリクルート体制は、単一遺伝性疾患の病因解明には有効であるものの、精神疾患の病因に迫ることは難しいと感じるようになりました。一方、同時期から遺伝子転写産物であるメッセンジャーRNAの発現量を網羅的に調べるマイクロアレイ技術が普及し始めました。また、米国では亡くなられた精神疾患罹患者と健常者のご遺族が将来の医学の発展を望んで死後脳をドネーションする体制が運営されていました。これらの状況が揃ったことで、死後脳をマイクロアレイ技術で解析させて頂くことで、精神疾患罹患者の脳で起こっていることを網羅的に把握する道が拓けたこととなります。遺伝子のDNA情報は一旦、メッセンジャーRNAに転写、更にタンパク質に翻訳、修飾されて、様々な機能を果たしますが、同じ遺伝子でも、転写・翻訳や機能発現の起こり方は、細胞や組織によって大きく異なります。2000年から6年間程はカリフォルニア大学アーバイン校で精神疾患に特有な脳内の分子遺伝学的な現象を特定するための研究を中心に行いました。

2006年に東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野に助教授として着任しました。本邦では、中枢神経領域の病理解剖の件数が減っている背景もあり、精神疾患を罹患されている方の死後脳研究の体制が乏しいことから、学会での死後脳研究体制整備に向けた取り組みを行うとともに、脳内の炎症性サイトカ

イン産生や末梢の免疫系と精神疾患病態との関係に着目して研究を進めて来ています。

そうした中、2011年3月に東日本大震災が発生しました。研究活動を含め生活の根幹を揺るがす出来事は人生の流れに大きなインパクトをもたらしたと感じます。東北大学着任以来、大学病院精神科で診療に携わらせて頂いており、精神科医として、また、大学職員として被災地域のためにできることを行おうということで、宮城県や仙台市と連携しての精神科の被災地域への「心のケア」チーム派遣の枠で仙台市沿岸、石巻市、七ヶ浜町などへの支援活動を始めました。七ヶ浜町とは七ヶ浜健康増進プロジェクトという町と大学との共同事業で、年次健康調査を始めとする取り組みが現在まで続いています。2012年、東北大学に新設された災害科学国際研究所の災害精神医学分野に着任をし、以降、災害メンタルヘルスに関する社会制度、コミュニティの心理社会的側面へのアプローチや従来から行なっている生物学的研究のアプローチを心的外傷後ストレス反応や被災地域で問題となる抑うつと生活習慣との関係に応用した研究を行なっています。

2012年、同時期に東北メディカル・メガバンク機構が発足し、その事業の一環として、宮城県12万人、岩手県3万人の方に登録して頂き、被災後の県民の皆様の健康状態を把握して健康増進に繋げるための取り組み、並びに、個々人のDNAが規定する体質や生活習慣を加味して、各個人に適した医療や疾病予防法を提供する個別化医療・個別化予防の実現に向けた取り組みとして、コホート調査が始まりました。登録者に回答頂いた健康調査票を元に、地域の皆様にメンタルヘルスに関する普及啓発の取り組みを行ったり、メンタルヘルスのリスクの高い方には心理職メンバーが電話をし、必要に応じて支援・医療に繋げる取り組みを行いました。また、集積されたゲノム情報や種々の生体情報を元に機械学習などを用いて、抑うつ状態を客観的に評価する技術や、コホート調査に登録頂いた2万人を超す妊産婦の方の出産前後の情報を解析させて頂いて妊娠中の情報から産後うつのリスクを予測する技術の開発を行って来ています。更にこれらのコホート研究を裏打ちするモデル動物などを用いた基礎医学研究を行うことで、栄養・生活習慣の問題に起因する脳内炎症を始めとする身体要因がうつ病病態に繋がるメカニズムの解明を目指しています。また、バイオセンシング技術と人工知能技術を導入することで精神医学的病状を客観的に評価する研究にも取り組んでいます。

今後は、臨床の精神科教室として、ToMMo で進めている大規模ゲノムコホート研究と連携する形で、統合失調症、双極性障害、うつ病、心的外傷後ストレス障害、依存症、睡眠障害、発達障害、認知症などの臨

床研究や基礎研究を融合的に進めることで、精神疾患の病態解明と一人ひとりの体質や状況に適した個別化精神医療技術を開発し、社会実装化に繋げることを目指したいと考えています。