



日本学術会議学術フォーラム  
脳の健康(ブレインヘルス)と社会的レジリエンス  
2026年10月18日



# 精神疾患と神経疾患の連続性を踏まえた 研究の方向性：精神科医の立場から

第26期日本学術会議 第二部会員・部長

日本脳科学関連学会連合 産学連携諮問委員会委員長  
名古屋大学・大学院医学系研究科精神疾患病態解明学

：尾崎紀夫



日本脳科学関連学会連合  
Union of Brain Science Associations in Japan



# 精神疾患患者・家族を対象とした精神医学の研究に関する調査 回答者1,022人(患者455+家族567)の結果: 研究への期待トップ4

研究の発展に期待している・研究の内容についてわかりやすく説明してほしい  
(ともに90%以上)



病気の原因や、病気の  
仕組みを明らかにする  
:72.4%

新しい治療法の開発:69.1%  
効果が高く副作用の  
少ない薬の開発:68.2%

早期発見や  
予防の実現  
:65.6%



- ◆ アンケート作成・調査にご協力いただいた愛知県精神障害者家族会連合会の方の声
- ◆ 精神疾患が起こる仕組みや治療研究の現状、新しい治療法、  
発症・重症化を防ぐ方法について、希望につながる情報を早く知りたい。

「寄せられた声」は、お寄せいただいた感想やご意見をもとに、個人が特定されないよう  
表現を改めて再構成したもので、原文の直接引用ではありません。

# 精神疾患と神経変性疾患の連続性： 疫学・ゲノムデータが示す共通性



大規模・長期追跡で確認された連続性

精神疾患の診断歴 (JAMA Psychiatry 79,4 p333-340,2022)

約171万人／ニュージーランド全国民／30年追跡

認知症リスク：4.24 倍

RR 4.24 [95%CI 4.07-4.42]

認知症リスク

統合失調症 RR 2.52

双極症 OR 2.96

うつ病 OR 1.91

メタ解析：疾患横断的に再現される関連

RR・OR：1より大きいほど疾患との関連が強いことを示す

自閉スペクトラム症(ASD) (JAMA Neurol 82,7 p687-695,2025)

約228万人／ニュージーランド全国民／最長28年追跡

若年発症パーキンソン病(PD)リスク：4.43 倍

RR 4.43 [95%CI 2.92-6.72]

PD リスク

統合失調症 OR 4.48

双極症 OR 3.81

ゲノム情報の連続性：大きな影響のレアバリエントと、小さな影響が重なるコモンバリエント

レアバリエント：単一の希少バリエントが、発達・精神・神経変性表現型に関与

22q11.2欠失：統合失調症、ASD、てんかん⇒若年型PD

MECP2バリエント (Rett症候群)：ASD、てんかん⇒パーキンソニズム

TSCバリエント(結節性硬化症)：ASD、てんかん⇒前頭側頭型認知症(tauopathy)

コモンバリエント：疾患ペアや局所ゲノム領域、分子経路レベルで遺伝的共有性

統合失調症-AD/PD、双極症-PDなど有意な遺伝相関 (NPJ Parkinsons Dis 9,1 p70,2023)

複数の疾患に共通して、神経細胞の接続、免疫、エネルギー産生に関する遺伝的特徴が見いだされている (Nat Commun 13,1 p4314,2022)

# 精神・神経疾患の発症と発症後の病勢進展モデル：

脳・免疫・代謝の変化は、生涯を通して疾患の発症と進行に関わる

臨床症状

自閉スペクトラム症  
感染症  
自己免疫疾患

統合失調症  
感染症  
メタボリック  
シンドローム

認知/運動機能障害進行  
:神経変性疾患  
身体状態悪化

胎生期

発達期

思春期

成人期

加齢期

Etiology  
：発症因

リスク  
バリエーション



母体免疫  
活性化  
(MIA)

Pathogenesis  
：発症に至る仕組み

神経発達障害



ミトコンドリア障害

酸化ストレス



免疫応答異常

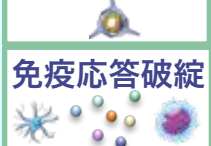


炎症

代謝・ミト  
コン  
ドリア  
恒常性破綻



血液脳関門破綻



Disease Progression  
：発症後に進行する仕組み

睡眠・概日リズム障害

エネルギー収支破綻



持続する酸化ストレス  
免疫応答破綻



神経炎症の持続  
+過剰興奮毒性

神経細胞  
障害



異常蛋白質  
蓄積

感染症・心循環系疾患等で  
早期死亡

代謝・ミトコンドリア機能の破綻は、エネルギー不足と炎症・酸化ストレス・免疫異常を増幅し、発症からその後の進行までをつなぐ重要な仕組みと考えられる

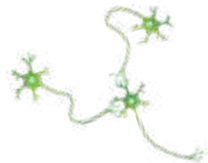
# 3つの精神疾患では、疾患に関連するまれなコピー数バリエーション (CNV) が対照より多く見つかった

## 8,708例のゲノム解析

- 双極症 1,818 例；統合失調症 (SCZ) 3,014 例
- 自閉スペクトラム症 (ASD) 1,205 例；対照 2,671 例

遺伝子解析 (GO) で  
見いだされた病態経路

シナプス



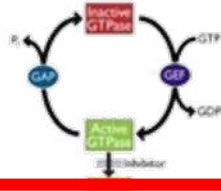
酸化ストレス



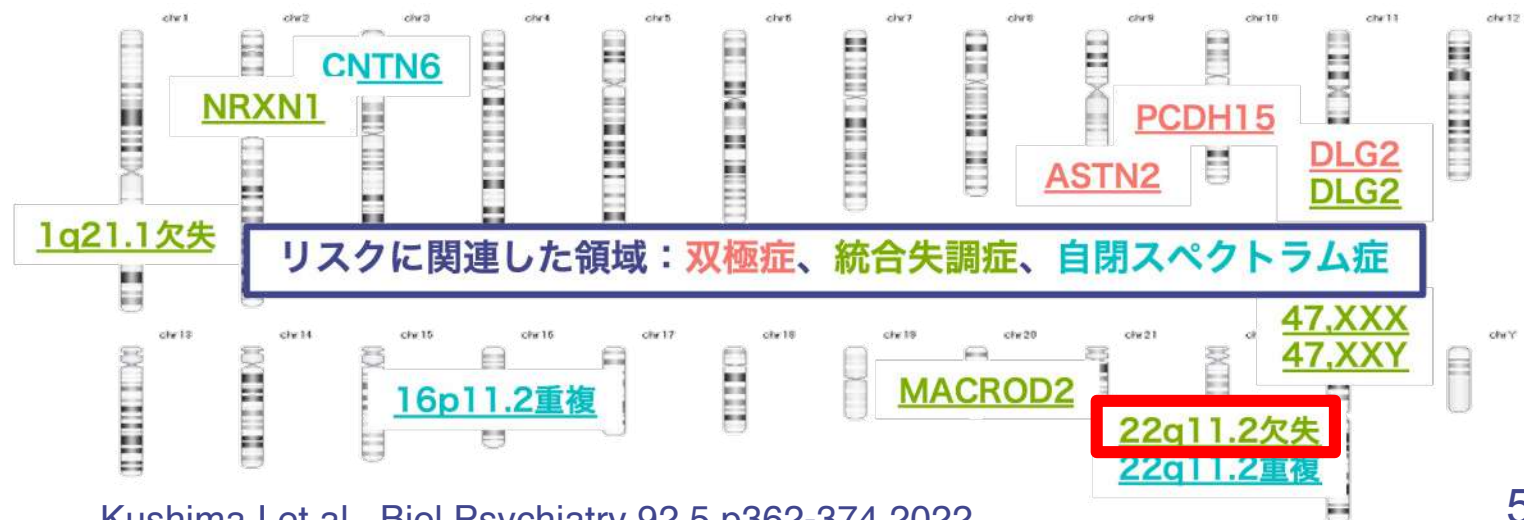
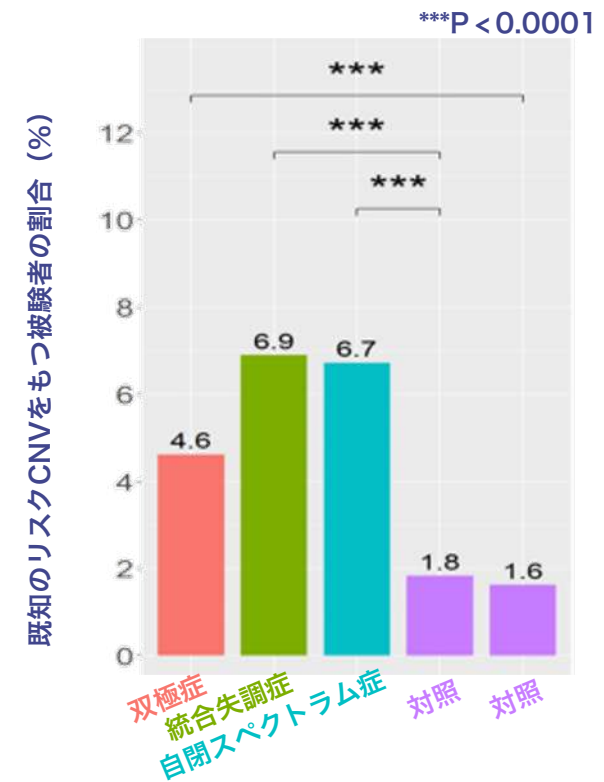
クロマチンリモデリング



低分子量GTPase  
による細胞機能調節



本研究の主な参加精神科施設：オールジャパン多施設共同

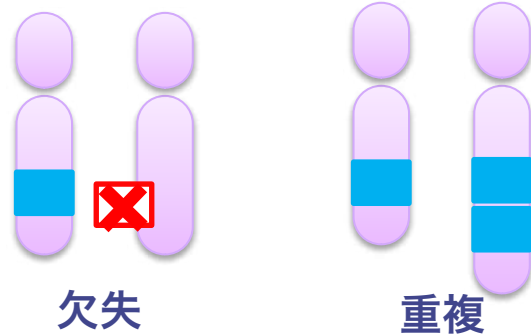


Kushima I et al., Biol Psychiatry 92,5 p362-374,2022

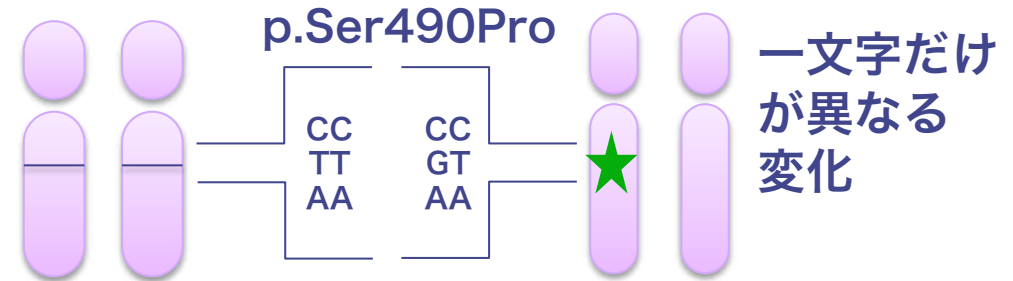
# 統合失調症(SCZ)患者でARHGAP10遺伝子バリエント(CNV/SNV)を同定

## コピー数バリエント(CNV)

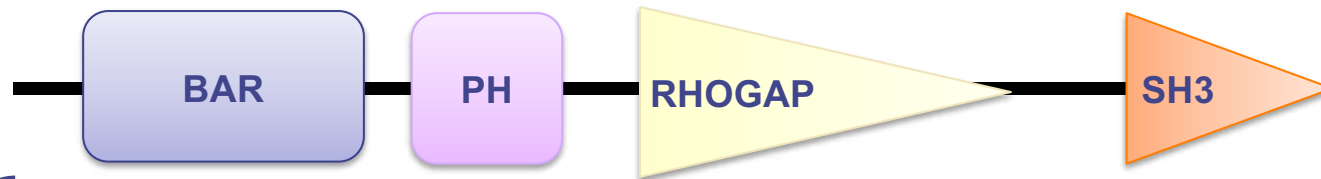
一部が欠けたり  
増えたりする  
変化



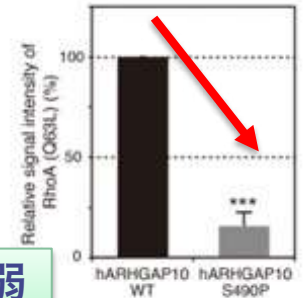
## 一塩基置換(SNV)



ARHGAP10  
protein



プルダウンアッセイ



SCZと有意な関連  
(OR = 12.3, P = 0.015)

7例のSCZにCNVs  
が同定



難治性統合失調症  
Case# 5

RhoAへの結合が減弱

SNV (p.Ser490Pro)  
難治性統合失調症#5で同定

症例5：欠失とミスセンスバリエントの組み合わせにより、ARHGAP10機能が著しく低下

2つのARHGAP10バリエントの組み合わせが、機能変化を通じて難治性SCZ  
の病態形成にどう関与するかを検討

# 患者iPS細胞由来の神経細胞とモデルマウスに、 共通する神経突起の変化が見られた

遺伝子改変モデルマウス

患者iPS細胞

難治性SCZ5 with  
CNV&SNV  
in ARHGAP10

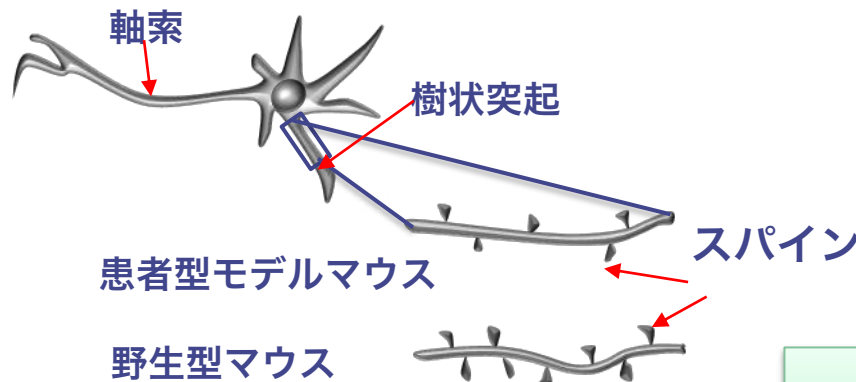
行動解析

神経細胞の表現型

神経細胞に誘導



視覚弁別障害



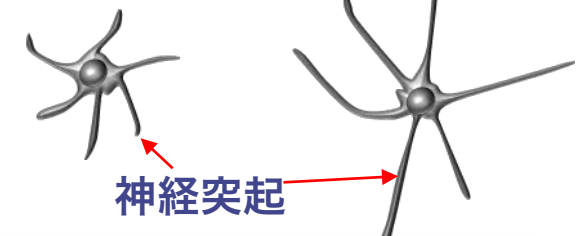
患者型モデルマウス

野生型マウス

スパイン密度の減少

患者

コントロール



神経突起

神経突起伸長の低下  
(モデルマウスでも同様)

患者iPS細胞由来神経細胞とモデルマウスに共通する異常は、  
ARHGAP10の機能低下が神経回路障害に繋がる可能性を支持

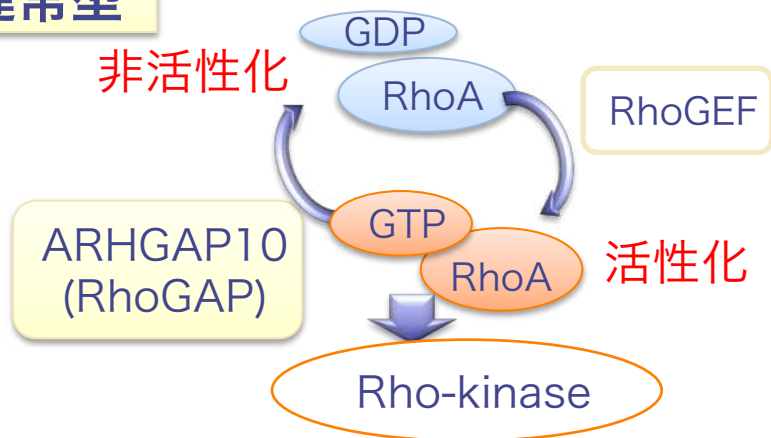
障害機序は何か、薬剤で回復できるか？

# ARHGAP10バリエントがRhoシグナル伝達に及ぼし得る影響

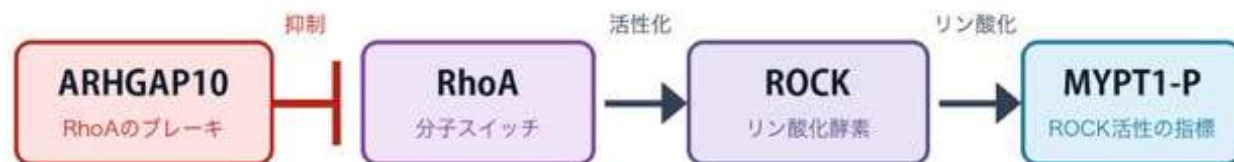
： ARHGAP10の機能喪失 → RhoA/Rho-kinase(ROCK)経路の亢進 → 神経突起伸長の低下

J Cell Biol 152,5 p971-84,2001

## 健常型

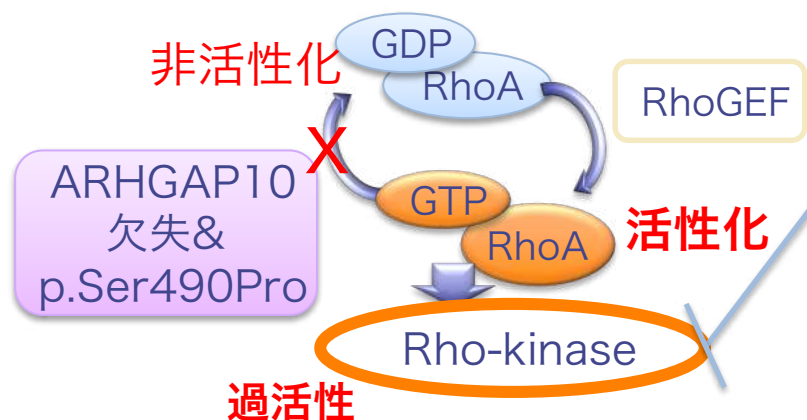


## ARHGAP10-ROCK経路



ARHGAP10がRhoAを不活性化し、ROCK-MYPT1シグナルを適切に制御  
神経突起と樹状突起スパインを維持

## ARHGAP10バリエント型



ARHGAP10機能低下によりRhoA/ROCKが過活性化  
MYPT1リン酸化亢進 → 神経突起伸長抑制・スパイン不安定化

Nat Commun 8,1 p33,2017

ROCK  
阻害薬

治療効果

患者iPS細胞由来神経細胞で、ROCK阻害  
による神経突起伸長の回復を検証

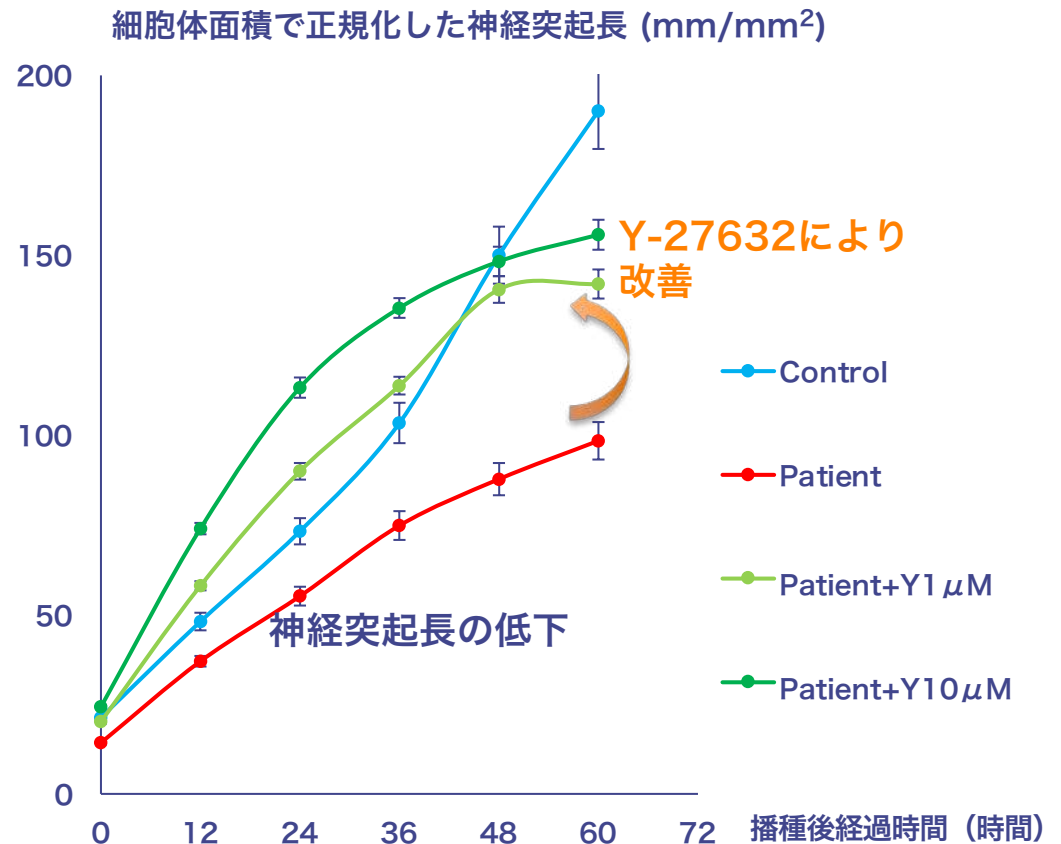
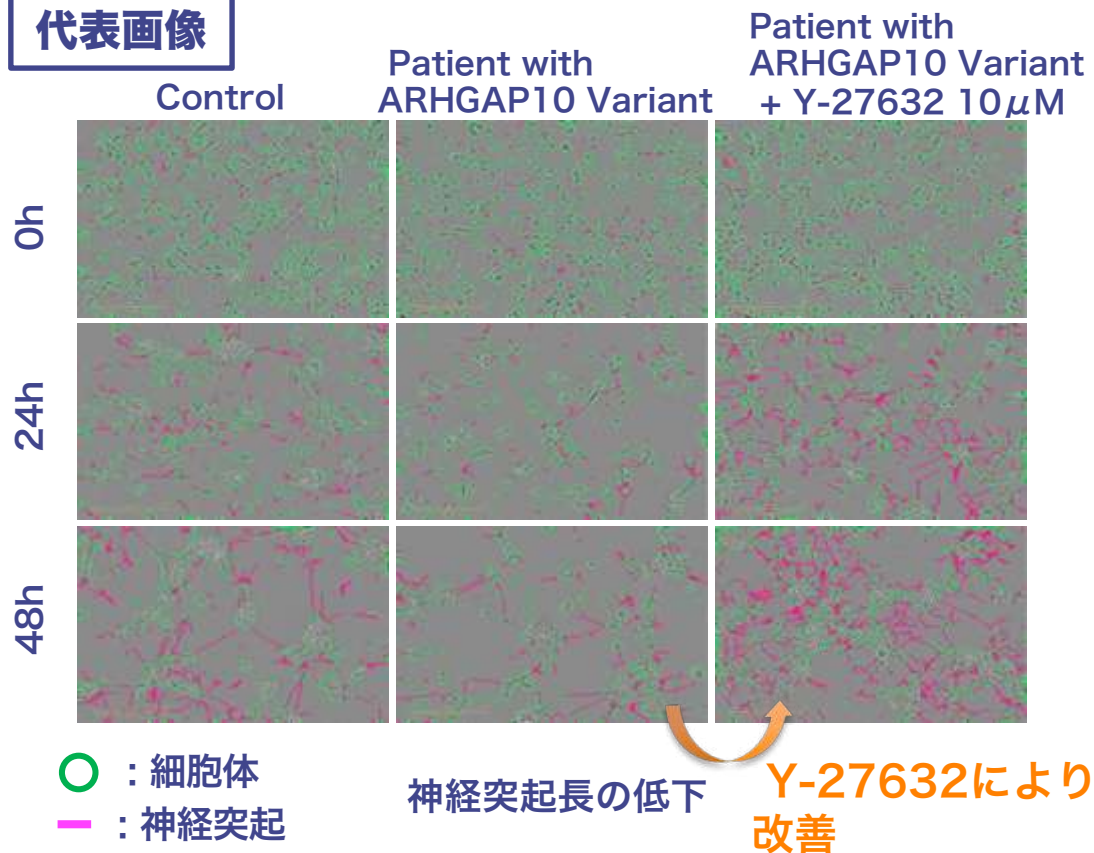
## 仮説

ROCKの過剰な働きが神経突起伸長の低下を起こしているなら、ROCKを抑えることで改善できるはず

# ARHGAP10バリエントを有する患者由来神経細胞で認められた神経突起伸長の低下は、ROCK阻害薬Y-27632により改善

Sekiguchi M et al, Transl Psychiatry 10,1 p247,2020

## 代表画像



ROCK阻害薬は、患者iPS細胞由来神経細胞の神経突起伸長障害を改善

ARHGAP10バリエントに限らないROCK阻害薬の効果を検証するため、他の統合失調症モデルと22q11.2欠失症候群由来iPS細胞で評価

# ROCK阻害薬ファスジルは、モデルマウスの認知機能障害と脳内の変化を改善した

野生型マウス

遺伝子改変モデルマウス

遺伝子改変モデルマウス +Fasudil

低用量(0.3 mg/kg)メタンフェタミン投与

行動レベル  
視覚弁別機能  
認知機能

回路レベル  
c-fos発現(神経活動  
マーカー)  
\_\_内側前頭前皮質

分子レベル  
p-MYPT1 増加

細胞レベル  
スパイン密度



正解 不正解



神経活動

ARHGAP10

RhoA

Rho キナーゼ



MYPTリン酸化  
亢進



正解 不正解



神経活動

ARHGAP10

RhoA

Rho キナーゼ



ROCK 阻害薬  
fasudil の投与で、  
4項目すべてが改善

MYPTリン酸化  
正常化



正解 不正解



神経活動

ARHGAP10

RhoA

Rho キナーゼ



ファスジル

他の統合失調症モデルでも、ROCK 阻害が異常を改善するかを検証

# 原因の異なる複数のモデルで、ROCK阻害の効果が確認された

メタンフェタミン(1 mg/kg)処置マウス (ドパミン仮説モデル)

Liao J et al., Pharmacol Res 194,p106838,2023

視覚弁別試験

c-fos発現

MYPT1リン酸化

Fasudilによる正常化



MK-801処置マウス (グルタミン酸仮説モデル)

Takase S et al., Eur J Pharmacol p175207,2022

視覚弁別試験

社会性行動

新奇物体認知

自発運動量

Fasudilによる正常化



新奇? 既知?



原因の異なる統合失調症モデルでも、ROCKの過活性が共通して見られた

複数の統合失調症モデルマウス(MK-801,メタンフェタミン誘発)での効果確認  
⇒22q11.2欠失症候群(DS)への効果

# 22q11.2欠失症候群(DS)はライフステージ依存的に多様な 精神神経疾患及び多臓器疾患のリスク

Nat Rev Dis Primers 1,p15071,2015  
Am J Psychiatry 171,6 p627-39,2014

90%以上は親から受け継いだものではなく、  
その人に新たに生じたもの(*de novo*)



◆ 若年型パーキンソン病(RR:20)

◆ うつ病

◆ 双極症

◆ 統合失調症(40%)

◆ 睡眠時無呼吸症候群

◆ 不安症

◆ てんかん

◆ ADHD (30%)

◆ 自閉スペクトラム症(10%)

◆ 知的発達症



● 多臓器の先天性疾患

22q11.2欠失



先天性心疾患  
50-75%



口唇口蓋裂  
30-50%



腎・尿路  
奇形  
40%



胸腺低形成・  
免疫関連疾患  
75%



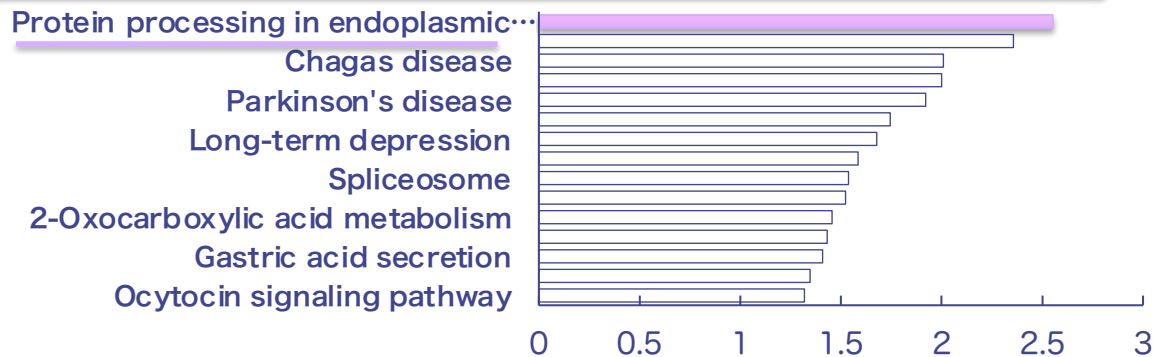
甲状腺  
機能異常  
25%



原因がわかっているなら  
様々な精神神経疾患が  
どうして起こるかを突き止め  
病勢の進行を食い止める方法の開発を  
心臓が悪くても使える治療法を開発を

# 患者iPS細胞由来神経細胞でストレス耐性に関わるPERKの低下を発見

## 22q11.2DS患者DA神経細胞プロテオーム解析

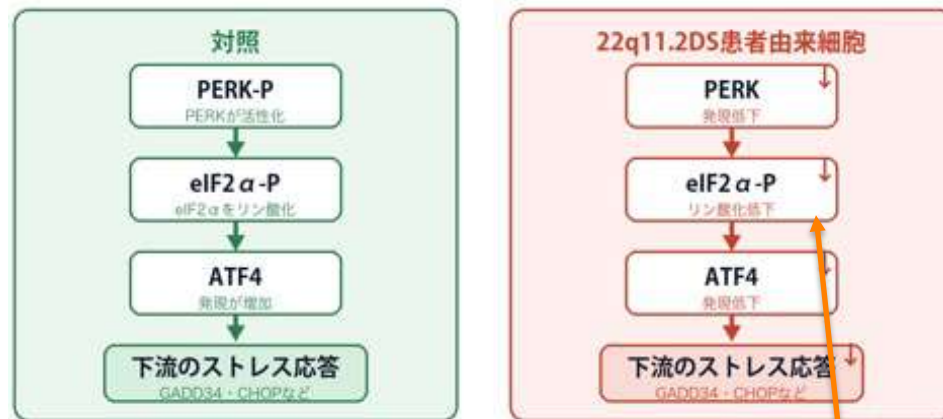


健常者vs 22q11.2DSで $P < 0.05$ ,  $FC > 10$ タンパク→KEGG pathway解析

小胞体ストレス応答に関わる pathway が最も有意にヒット

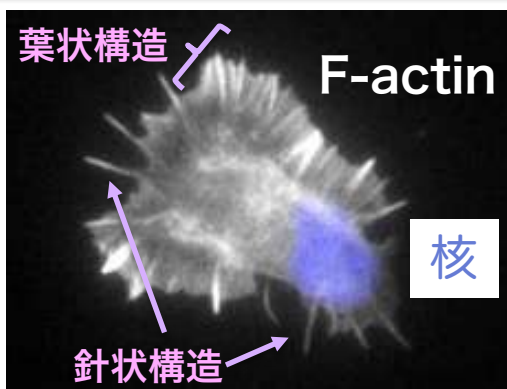
PERK下流活性化剤 (Salubrinal) により 細胞形態が改善⇒PERK経路を治療標的とする可能性

## PERK経路による細胞ストレス応答



PERK低下により、細胞をストレスから守る応答が弱まる

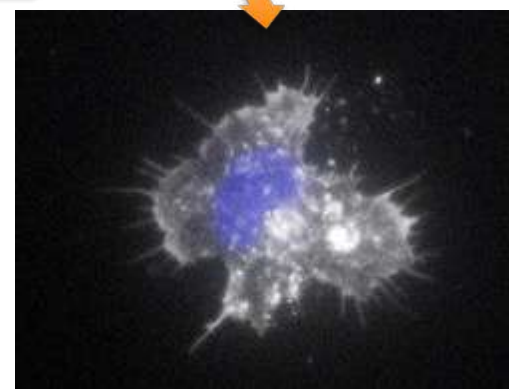
Salubrinal : eIF2αリン酸化維持



健常者(CON)



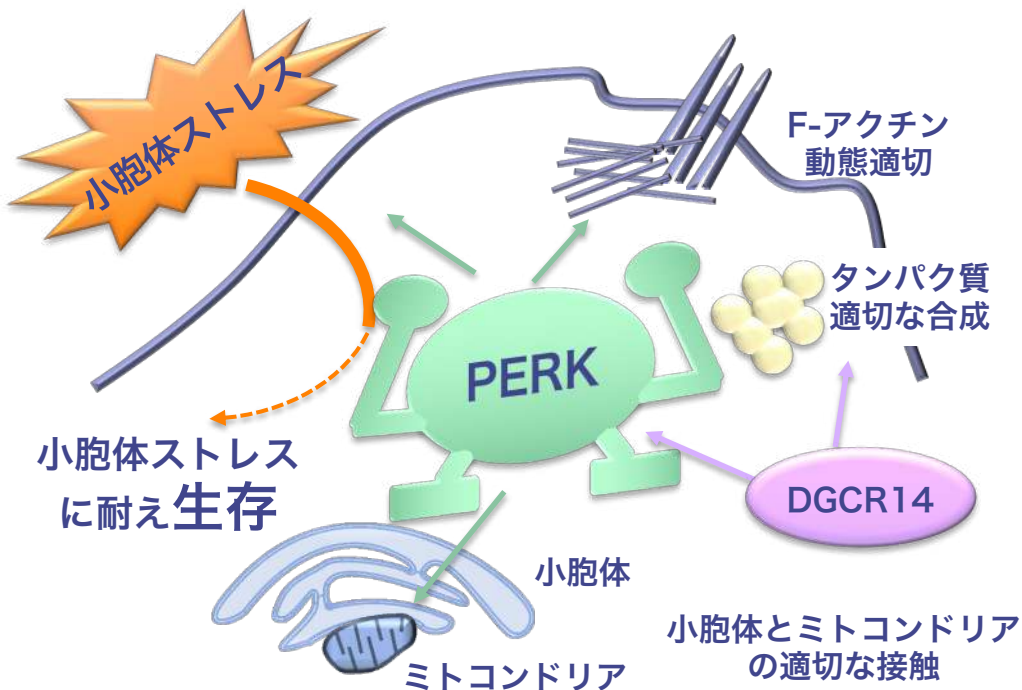
22q11.2DS患者



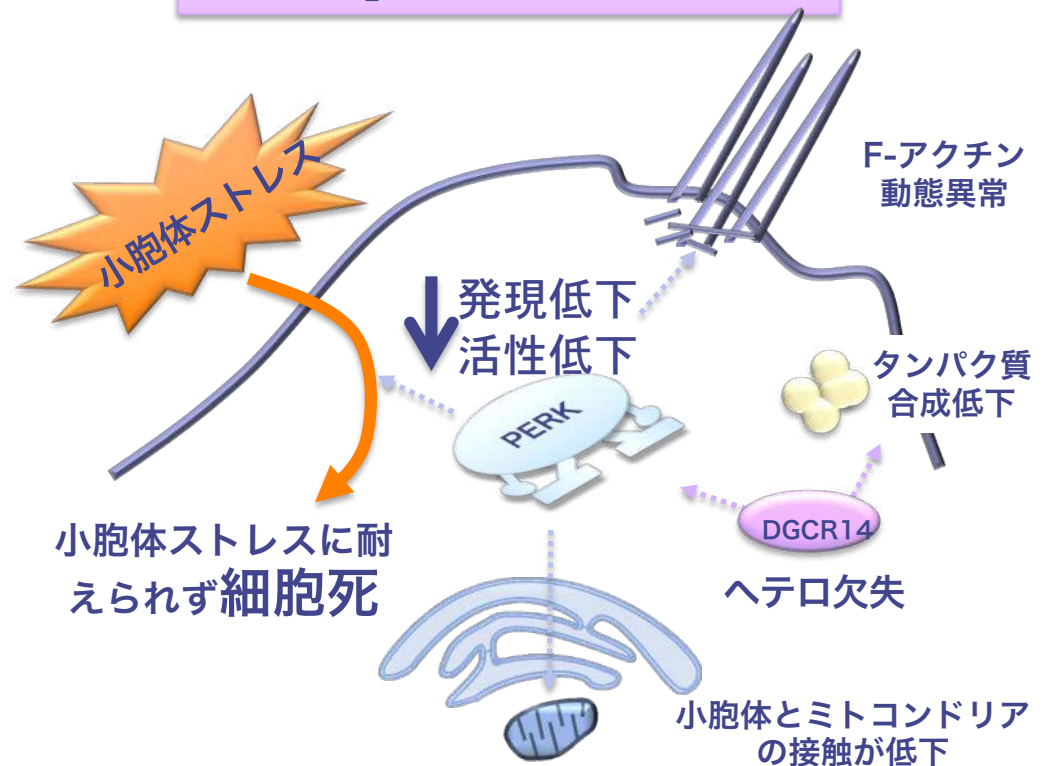
22q11.2DS患者+Salubrinal

# 22q11.2DS患者iPS細胞由来ドーパミン神経細胞が弱い理由 ：細胞の「ストレス対応役」PERKの不調

対照



22q11.2DS患者

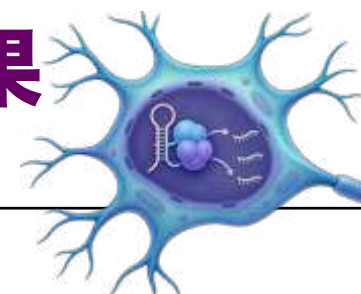


PERK低下は22q11.2DSモデルマウス中脳ドーパミン系でも共通

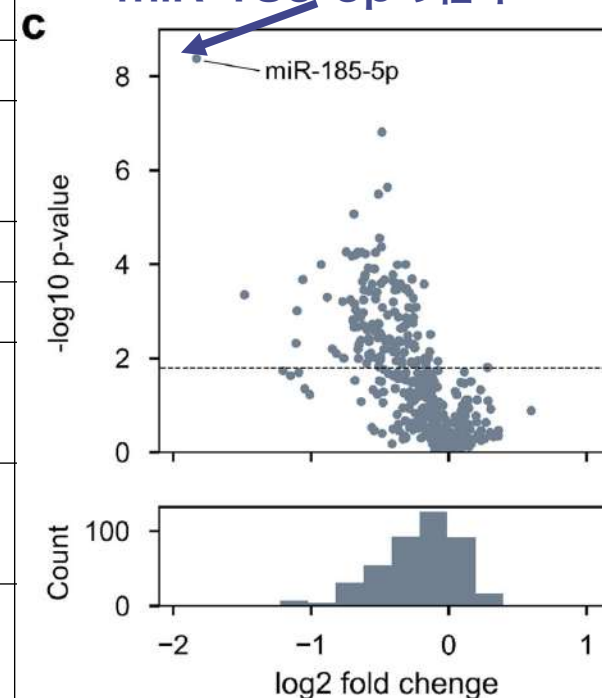
PERK低下による神経細胞脆弱性を標的とした治療薬開発

# 22q11.2DSモデルマウスの行動解析結果

Saito R et al., Transl Psychiatry 10,1 p35,2020



海馬・前頭皮質  
miR-185-5pの低下



22q11.2欠失では、  
MIR185とmiRNA産生に  
関わるDGCR8の欠失により、  
miR-185-5pが低下

| 行動解析項目                        | 評価項目             | 若齢（生後3～5ヶ月齢）              |
|-------------------------------|------------------|---------------------------|
| Openfield test                | 自発活動             | 低下(total distanceの減少)     |
| Y-maze test                   | 短期記憶             | 変化なし                      |
| Elevated plus maze            | 不安様行動            | 変化なし                      |
| Locomotor activity test       | 自発運動量            | (最初の5分) 低下                |
| Social interaction test       | 社会性行動            | 低下<br>(Social noveltyの減弱) |
| Novel object recognition test | 新奇物体認知記憶         | 変化なし                      |
| Prepulse inhibition test      | 感覚情報処理能力         | 聴覚性驚愕反射のプレパルス・インヒビションが減少  |
| Acoustic startle response     | 音刺激に対する驚愕反応      | 亢進(120 dB)                |
| <b>Rotarod test</b>           | <b>協調運動・運動学習</b> | <b>変化なし</b>               |
| Visual discrimination         | 視覚弁別試験           | 亢進                        |
| Fear conditioning test        | 恐怖条件付け記憶         | 低下(Cue依存テストで短縮)           |

# 22q11.2DSでは、異なる二つの経路が、神経細胞の脆弱性という共通の結果に至る

Arioka Y et al., EBioMedicine  
63,p103138,2021

22q11.2DS

Saito R et al., Transl Psychiatry  
10,1 p35,2020

## 経路1：PERK機能低下経路

22q11.2DSに伴うPERK機能低下

小胞体ストレス応答・耐性の低下

タンパク質合成制御・F-actinの異常

ドパミン神経の脆弱化

共通する帰結：神経細胞の形態・ネットワーク維持機能の低下

## 経路2：miR-185-ROCK2経路

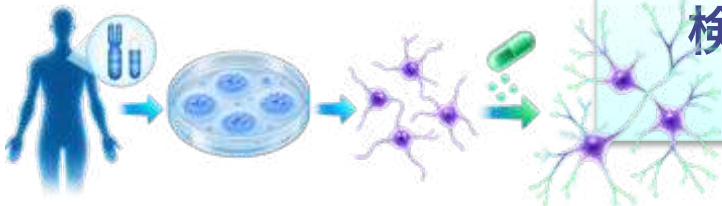
MIR185・DGCR8欠失  
⇒miR-185-5p低下

ROCK2発現増加 (Oncol Lett 17,6  
p5087-5093,2019)

RhoA/ROCK2経路の過活性化

神経突起伸長低下・スパイン不安定化

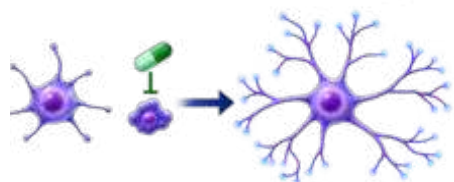
検証：22q11.2DS患者iPS細胞由来神経細胞を対象に  
ROCK阻害薬による神経突起伸長改善効果を評価



# ROCK経路を起点とする産学連携創薬

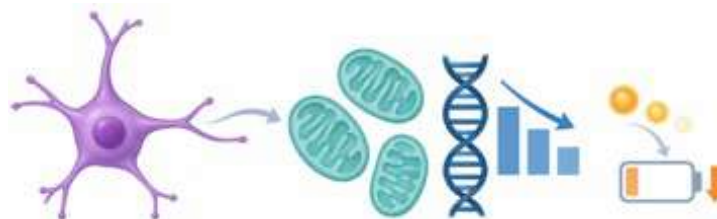
ROCK制御を起点とした、突起伸長とミトコンドリア代謝の病態解明・創薬

ROCK阻害薬は  
突起伸長能を改善



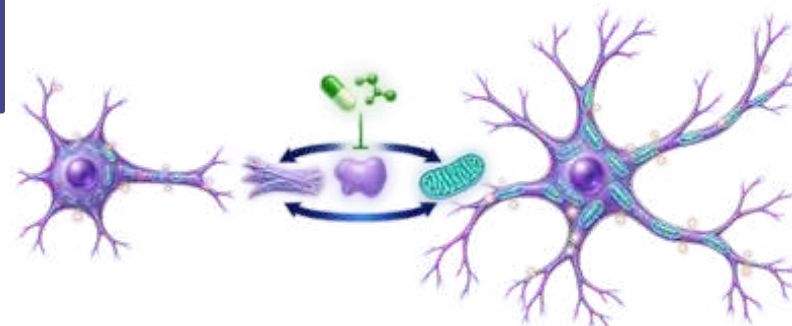
細胞骨格・突起伸長  
の改善

22q11.2DS患者iPS細胞由来  
神経細胞の短い突起群で  
代謝関連遺伝子群の発現  
とATP産生能が低下 (under revision)



ピルビン酸・グルコース  
・ NADH代謝；総ATP産生速度↓

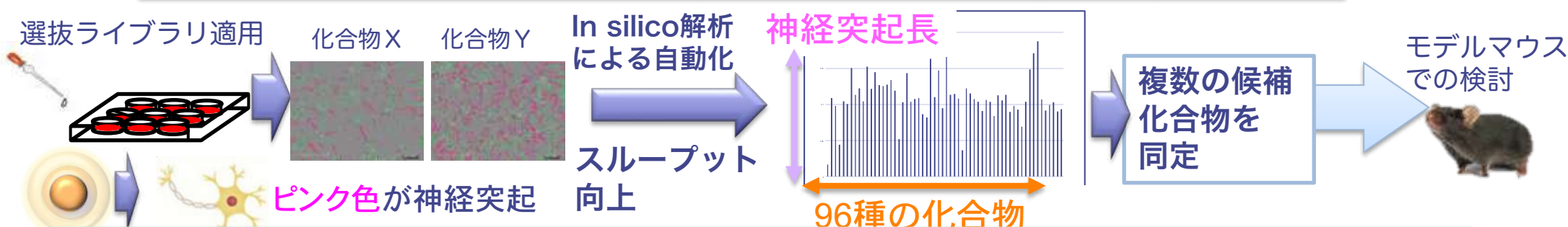
突起伸長とミトコンドリア  
機能の関係を検証



ROCK・細胞骨格

ミトコンドリア動態  
ATP産生・酸素消費  
速度・活性酸素種

## 産学共同研究による候補化合物の探索へ



精神疾患と神経疾患を共通の生物学的仕組みから捉えることで、  
診断名を越えて役立つ治療法を開発できる可能性があります。

# 共同研究者

名古屋大学精神疾患病態解明学  
・精神医学  
森大輔、久島周、有岡祐子、  
奥村啓樹、林 優、古川佐和子

藤田医科大学精神科  
岩田仲生

富山大学精神科  
鈴木道雄

東京都医学総合研究所  
糸川昌成

東京大学精神科  
笠井清登

北海道大学精神科  
久住一郎

新潟大学精神科  
染矢俊幸

国立精神・神経医療研究センター  
橋本亮太

順天堂大学  
加藤忠史

浜松医大精神科  
山末英典

京都大学精神科  
村井俊哉

九州大学精神科  
神庭重信

慶應大学精神科  
三村将

福井大学精神科  
小坂浩隆

徳島大学精神科  
大森哲郎

九州大学小児科  
酒井康成

名古屋大学小児科  
夏目淳

名古屋大学脳神経内科  
勝野雅央

愛知医療療育総合センター中央病院  
水野誠司、丸山幸一

愛知医療療育総合センター発達障害研究所  
中山敦夫、永田浩一

東京大学  
饗場篤

東京大学  
鈴木穰

東京大学  
林悠

藤田医科大学総合医科学研究所  
貝淵弘三

名古屋大学医療薬学  
溝口博之、山田清文

名古屋大学システム生物学  
島村徹平

名古屋大学神経遺伝情報学  
大野欽司

名古屋大学環境医学研究所  
荻朋夫

名古屋大学分子生物学  
和氣弘明

名古屋大学ヘルスケア情報学  
中枋昌弘

北海道大学理学部  
藤原幸一

名古屋市立大学薬学部  
服部光治

名城大学薬学部  
野田幸弘

横浜市立大学  
松本直通

慶応大学生理学  
岡野栄之

東海大学  
水谷隆太



ご質問は  
お気軽にどうぞ

