



「診断という線引き」を考え直す：

先進医薬研究振興財団の領域横断性

(公財) 先進医薬研究振興財団 評議員 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 教授)

“The world, nature, human beings, do not move like machines. The edges are never clear-cut, but always frayed. Nature never draws a line without smudging it.” (by Winston Churchill)

我々臨床医は患者が示す症状、例えば血液、心臓、精神症状、各々の所見（即ち表現型）から診断を開始して、診断に基づいて治療方針を立てる。一方、例えば精神科臨床では、経過とともに精神症状が変化して診断が移行する症例、多様な症状を呈するため複数の精神疾患の診断をつけざるを得ない症例、さらに他の身体的な疾患と合併する症例がしばしば経験される。精神症状は多彩に変化するスペクトラムと称され、従って「カテゴリーカルな分類は困難であり、連続性を持ったディメンショナルな分類にすべきである」、との議論が診断基準の改訂毎に為される。しかし「実臨床での採用は未だ困難」といった理由からディメンショナルな分類の採用は見送られ続け、今に到っている。一方実臨床で、前述のような症例に遭遇する度に、表現型による診断の線引きに疑問を感じ、冒頭に記載したChurchill元首相の言葉が頭に浮かぶ。

この様な表現型による診断法を、操作的診断基準として明確化し、一定の患者群が抽出することが出来れば、自ずとその病態も解明できると考えたのが、William Oslerであり、Osler病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）は発症に関わるゲノム変異の同定に到った好例である。さてこのOsler病は多臓器に及ぶ、多彩な症状を呈する指定難病だが、発症起点となるゲノム変異が同定されている難病の多く、22q11.2欠失症候群、レット症候群、結節性硬化症などは、精神症状を惹起する脳に加えて、多臓器の障害と症状を引き起こす点が共通する。最近の全ゲノム解析を含むオミックス解析により、疾患横断的な病態のオーバーラップも報告され、その結果、従来の疾患別研究から、“Diseasome”、即ち疾患・臓器横断的に得られた網羅的データの解析により、疾患体系を再分類して、治療法を作出するというアプローチが着目されている¹⁾。昨年上市された免疫チェックポイント阻害剤、キートルーダは、多臓器のマイクロサテライト不安定ガンに有効、即ち臓器非特異的であり、“Diseasome”も現実のものとなっている。

現在も精神疾患の分類は精神症状によって為されているが、根本的治療法を開発するためには病態による再分類が必要と考えられている。我々も統合失調症と自閉スペクトラム症の発症に強く関わるゲノムコピー数変異（CNV）を検討したところ、両疾患に関わる個々のCNVも、各CNVをin silico解析して抽出された遺伝子セットとしても、両疾患でのオーバーラップがあることが判明した²⁾。さらに統合失調症の発症に関わるCNVとして、先天性心疾患、免疫機能不全等の身体疾

患を伴う22q11.2欠失や、皮膚疾患を伴う先天性魚鱗癬の発症変異であるXp22.31欠失等が同定され、改めて疾患横断的な視点で病態を考える必要があることを痛感した。

先進医薬研究振興財団は、1968年に精神疾患の研究推進を企図してスタートしたが、1982年に血液疾患を対象に加え、2002年には循環器疾患も対象として、三領域を統合した現在の形となった。本財団が2006年から2016年度まで、特定研究助成として三領域の少なくとも二領域に跨がる研究への援助が為されたのは、将に「先進的」な試みであった。我々も2014年度の特定研究助成（研究課題名：22q11.2欠失症候群における精神・循環器・免疫系疾患の分子病態解明）に選ばれたことを契機に、22q11.2欠失を有する患者の多臓器に及ぶ表現型を再確認するとともに、同患者からiPS細胞を樹立して、神経系細胞とともに心筋細胞に誘導させ、脳と心臓の双方の病態を解明することで、精神症状に対する効果と同時に心毒性の少ない治療薬の開発に繋げるべく研究に取り組んでいる。この場を借りて本財団のご支援に改めて御礼申し上げます。

従来診断による線引きに拘らず、臓器・疾患・診療科横断的な視点が診療・研究の両面において今将に不可欠であり、今後、本財団の存在意義は一層高まることが予想される。

- 1) Wysocki K, Ritter L: Diseaseome: an approach to understanding gene-disease interactions. *Annu Rev Nurs Res*, 29: 55-72, 2011
- 2) Kushima I, (他77名79番目) Ozaki N: Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep*, 24: 2838-2856, 2018