

日本学術会議公開シンポジウム  
「子どもの毒性学：子供の脳機能への化学物質曝露影響の影響の把握に関する  
実態と基礎・応用科学の関係」

**統合失調症と自閉スペクトラム症の  
ゲノム解析結果から病態解明へ：  
22q11.2欠失を例に**

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  
名古屋大学医学部附属病院  
ゲノム医療センター長・遺伝カウンセリング室室長  
：尾崎紀夫



1

Sci Rep 7,p46857,2017

**低出生体重児の原因は女性の痩せにある**

★ 米国では人種/民族による出生時体重の格差が広く報告。米国出生票情を用いて2009年から2012年に米国で生まれた10,638,415人の正期産児について、14の人種と民族間の出生時体重の違いを検討

人種別平均出生体重(g)

日本人	3,420
フィリピン人	3,410
インド人	3,390
ベトナム人	3,380
中国人	3,370
韓国	3,360
キューバ人	3,350
プエルトリコ人	3,340
メキシコ人	3,330
黒人	3,320
白人	3,310

日本人が最も低い

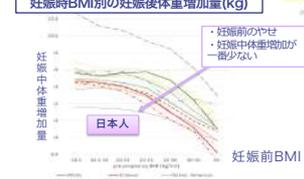
妊娠時BMI別の妊娠後体重増加量(kg)

日本人

・妊娠前のやせ・妊娠中体重増加が減少しない

痩せている日本人妊婦が未来に与える代償は大きい

Staying slim during pregnancy carries a price




Science 351,841f p440,2018

2

**小児期発症統合失調症 (COS) 患者97名における  
自閉スペクトラム症(ASD)と非ASDの神経発達症について**

Developmental Disorder	Count
ASD diagnosis	28
PDD-NOS	24
Asperger	1
Autism	3
No-ASD diagnosis but with a prior developmental disorder	59
Language development problems	29
Rhythm	9
Articulation	12
Compulsion	11
Production	14
Murim	2
Speech delay	19
Motor development problems	24
Tics	1
Repetition	8
Clumsiness	10
Motor delay	15
Failure to develop age-appropriate social behaviors	13
No ASD or developmental language, motor, or social disorder (ASD type)	30

COS : 13歳以前に発症

◆ COSの30%はASD (PDD-NOS : 86%)、40%は非ASDの神経発達症が先行

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 48,1 p10-8,2009

3

By Thomas Insel on April 29, 2013

**Transforming Diagnosis : Director's Blog**

◆ DSM診断は、客観的な検査所見によらず、臨床症状に基づいて為される。症状に基づく診断法は、この半世紀、他の領域ではすっかり置き換えられた

◆ NIMHは、新たな診断体系を作るため、genetics, imaging, cognitive science等を統合し、診断法を改編するResearch Domain Criteria (RDoC) projectを開始

Nature 496,7446 p416-8,2013

病因・病態から精神疾患は、連続性のあるスペクトラムである

知的能力障害 自閉スペクトラム症 統合失調症 双極性障害 うつ病

神経発達面の病理 ←→ 情動面の病理

精神症状

認知機能障害  
陰性症状  
陽性症状 (幻覚・妄想)  
気分症状

環境・心理社会的因子

疾患リスク変異の影響度と数

4

**自閉スペクトラム症(ASD)や統合失調症の発症と大気汚染物質の曝露**

◆ ASDと環境有害物質の関連性のシステマティックレビュー Transl Psychiatry 4,p360,2014 : 大気汚染物質と農業について最も強い証拠が示された

◆ 周産期前後 (妊娠前～生後2年目) において大気汚染物質に曝露された児のASDリスクに関するシステマティックレビューとメタアナリシス Environ Pollut 278,p116896,2021

- 2.5m未満の粒子状物質 (PM2.5) が5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加することに、曝露された児のASDリスクが増加 (global +7%, pessimistic +5%, optimistic +15%)
- このリスクは妊娠前 (global +17%)、妊娠中 (global +5%, optimistic +16%)、産後 (global +11%, optimistic +16%) 増加
- その他の汚染物質 (PM10、NO<sub>x</sub>、O<sub>3</sub>、金属、溶剤、スチレン、PAH、農業) に関しては、エビデンスレベルが低かった。

◆ PM2.5の出生前の曝露は、ミトコンドリア呼吸への影響を介して神経発達の問題を起こすのではないかと? Mol Psychiatry 26,5 p1561-1577,2021

◆ 大気汚染への曝露 (特にNO<sub>2</sub>とNO<sub>x</sub>) が思春期の精神病体験のオッズの上昇と関連 JAMA Psychiatry 76,6 p614-623,2019

5

American Psychiatric Association: DSM-5 (2013)

**統合失調症の症状と診断**

陽性症状  
妄想 (かんぐり)  
幻覚 (そら耳)  
緊張病症状 (興奮か、無反応、オウム返し)

診断は陽性症状と陰性症状による  
機能低下で為される

陰性症状  
表情が少ない  
会話が進まない  
意欲がわからない

その人がもっている生活の機能が低下  
働くこと  
人づきあい  
自分自身のケア

認知機能障害  
注意を集中できない  
記憶の問題  
物事の段取りができない

その他の症状  
気分が落ち込む  
たばこ、飲み物に依存  
不安

F. 小児期の自閉スペクトラム症の既往歴があれば、統合失調症の追加診断は、必須症状に加えて顕著な幻覚や妄想が少なくとも1ヶ月 (または治療が成功した際はより短い期間) 存在する場合にのみ与えられる。

6

### 統合失調症(SCZ)・双極性障害(BPD)・自閉スペクトラム症(ASD)のゲノムコピー数変異(CNV)解析結果から病態解明・診断治療法開発へ

SCZ, BPD, ASDのゲノム解析 (ゲノムコピー数変異: CNV)

- SCZ: 2,637例
- ASD: 1,142例
- BPD: 1,819例
- 健康者: 2,700例

病的CNV: SCZ 286例, ASD 108例(65%はSCZと共通), BPD 113例(78%はSCZと共通)

SCZ, BPD, ASDに病的CNV同定

- 1q21.1欠失, 22q11.2欠失, 47,XXX, 47,XXYとSCZ, 22q11.2重複とASD, PCDH15欠失, ASTN2欠失とBPの有意な関連
- 治療抵抗性(SCZ)及び知的能力障害(SCZ, ASD)と関連
- ゲノム医療(診断・評価)の実装
- 22q11.2欠失, 3q29欠失は *de novo*, ライフステージに依拠した多臓器疾患リスクを基に介入プログラム

In silico解析により SCZ, BPD, ASD共通病態パスウェイ

シナプス, 感分子群, CTRPase, シグナル, SCZ, ASD共通

22q11.2欠失等に基づくモデルから病態解明・創薬

病的CNV → CNVを持つ患者からiPS細胞樹立 → 神経系細胞解析 → 神経回路解析 → 行動・脳解析

創薬候補物質

(Mol Psychiatry, 2017; Cell Rep, 2018) (iNeuro 2019; Transl Psychiatry, 2020; EBioMedicine, 2021; Mol Brain 2021)

7

### 22q11.2欠失はライフステージ依存的に多様な精神神経疾患と多様な疾患のリスク

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

多臓器の先天性疾患

- 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・免疫不全 40%
- 甲状腺機能異常 25%

8

### 22q11.2欠失はライフステージ依存的に多様な精神神経疾患と多様な疾患のリスク

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

小さい頃からいろいろな精神症状が出るがあるので継続的に相談に乗って欲しい・・・病勢の進行を食い止める方法を！

多臓器の先天性疾患

- 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・免疫不全 40%
- 甲状腺機能異常 25%

9

### 年齢による主症状の変化

Lancet 370,9596 p1443-52,2007

	着目度		
出生時	低カルシウム	摂食	心臓
1歳	心臓	摂食	発達
2歳	摂食	感染	発達
3歳	感染	行動	発達
4-9歳	感染	行動	認知
10歳台	感染	行動	認知
成人	感染	精神疾患	雇用

22q11.2欠失症候群の診療には複数の診療科の連携が不可欠

10

### 年齢による主症状の変化

Lancet 370,9596 p1443-52,2007

身体合併症が重くても、身体の診療科の先生方と連携して精神科の治療が受けられれば・・・身体疾患がメンタルに及ぼす影響も含めて、総合的に診ていただければ・・・

出生時			
1歳			
2歳	摂食	感染	発達
3歳	感染	行動	発達
4-9歳	感染	行動	認知
10歳台	感染	行動	認知
成人	感染	精神疾患	雇用

22q11.2欠失症候群の診療には複数の診療科の連携が不可欠

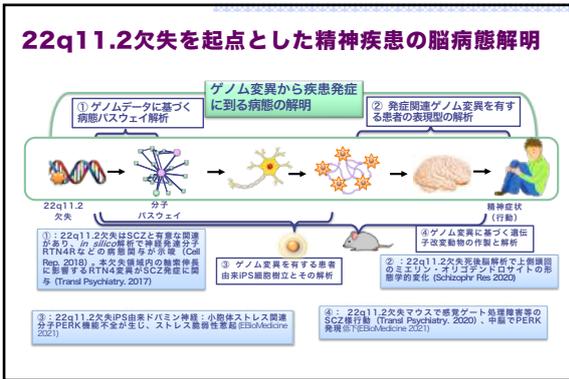
11

### 22q11.2欠失児の前向きコホート研究 (歯科口腔外科との共同研究)

- 言語治療外来通院中の22q11.2欠失 (FISHで確認) 患児 (6-15歳) の認知・発達を継続的に把握
- 精神疾患発生の早期徴候を同定し、将来的にはより精度の高い精神疾患の二次予防へとつなげる
- 高解像度アレイCGHを用いて22q11.2欠失患者14名のCNV解析
  - 14名全員で3Mb欠失を再確認
  - 患者の両親では同欠失をもつ者は認めず → 全て *de novo* 変異

22q11.2領域

12



13



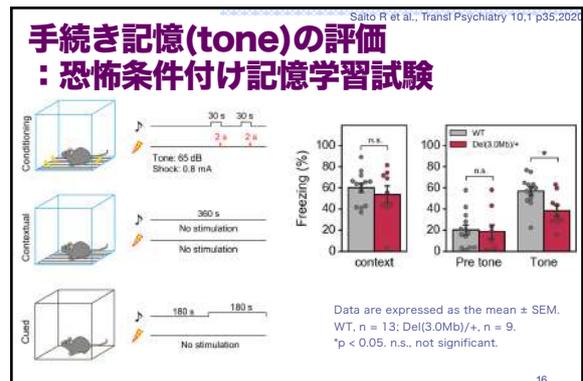
14

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

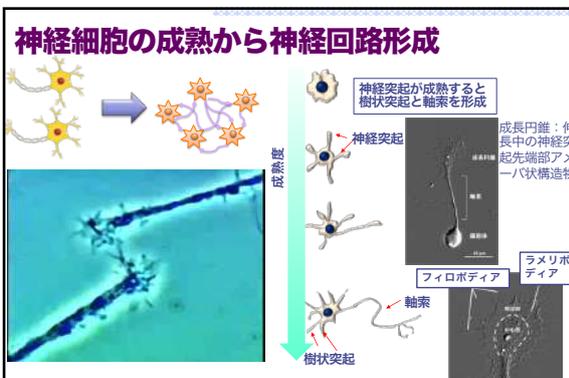
### 22q11.3Del(3.0Mb)/+マウスの行動試験結果 (WTとの比較)

評価指標	結果
活動量	有意差なし
探索行動	減少
不安様傾向	有意差なし
社会性行動	有意差なし
社会記憶: 新奇個体との接触行動が減少	低下
文脈記憶	有意差なし
手続き記憶 (tone): 恐怖条件付け記憶学習試験	低下
感覚情報処理能力 (プレバリス抑制:PPI)	低下
認知作業記憶、実行機能	課題成績の向上
行動の柔軟性	有意差なし

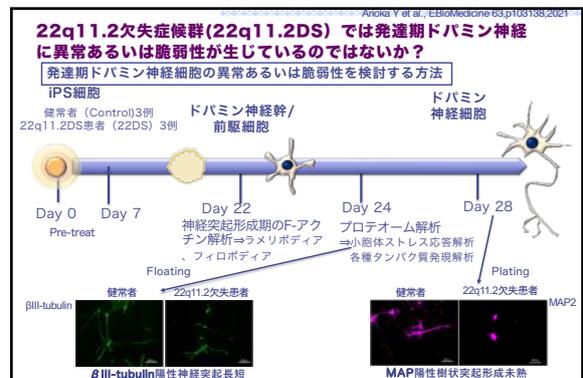
15



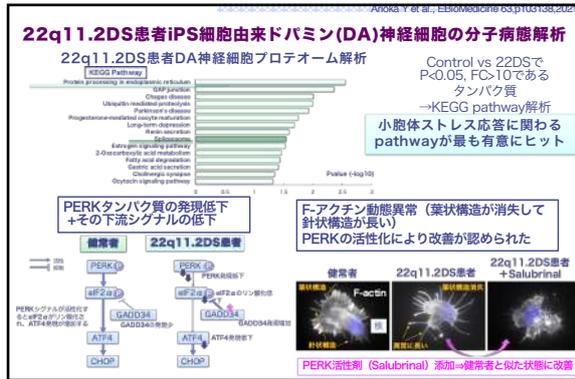
16



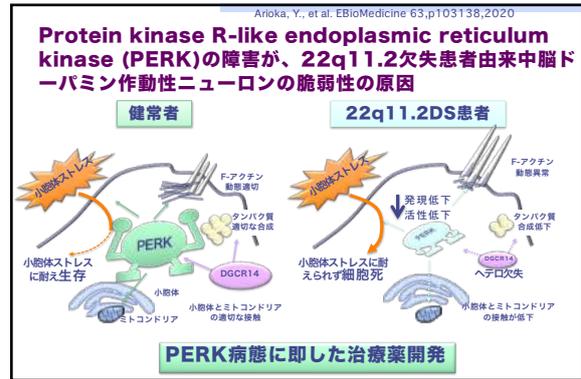
17



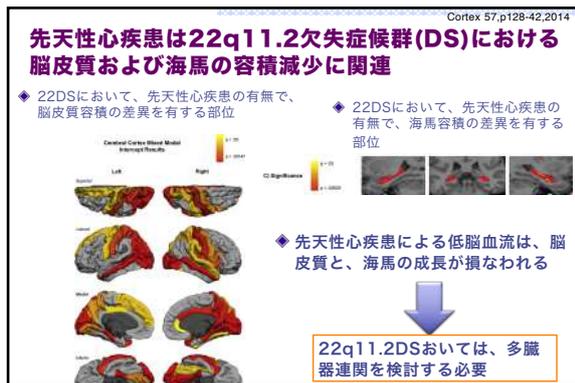
18



19



20



21



22

出生前感染症及び免疫学的機能障害は統合失調症の危険因子：統合失調症における母子感染の血清学的研究

Maternal Infection	Cohort/Country	Source of Sera	Findings	
			Schizophrenia	Bipolar Disorder
Influenza	CHDS	Maternal	3-fold increased risk <sup>41</sup>	4.5-fold increased risk <sup>38</sup>
		Neonatal	Nearly 2-fold increased risk <sup>42</sup>	—
		Denmark	3-fold increased risk <sup>43</sup>	—
		Sweden	3-fold increased risk <sup>44</sup>	—
		CPP	—	5-fold increased risk (type I strain only) <sup>45</sup>
HSV-2	Denmark	Maternal	No association <sup>46</sup>	No association <sup>46</sup>
		Neonatal	1.6-fold increased risk <sup>47</sup>	—
		CHDS	No association <sup>48</sup>	—
		Denmark	1.6-fold increased risk <sup>49</sup>	—
		CPP	Elevated antibody levels <sup>48</sup>	No association (including HSV-2, HSV-1, CMV) <sup>48</sup>
Denmark	Neonatal	1.6-fold increased risk <sup>45</sup>	No association (including HSV-2, HSV-1, CMV) <sup>48</sup>	

◆ 母体/新生児期免疫活性化は知的能力障害、自閉スペクトラム症、ADHD、双極性障害の発症リスク

◆ 母体/新生児期免疫活性化 モデルマウスを対象とした検討

- ◆ Poly(I:C)-二本鎖RNAアナログ、処置するとToll-like receptor (TLR) 3に認識され、ウイルス感染に類似した免疫応答を誘発
- ◆ 成長後の社会性行動や認知機能の特性 (Hida H, Ozaki N et al., Behav Brain Res, 2014)

23



24

## 共同研究者

名古屋大学精神医学  
久島周、森大輔、有岡祐子、高橋長秀、木村大輔、Dimitro A. Milekovic、加藤秀一、名和岳弘、島根淳太、奥村啓樹、林 優

藤田医科大学精神科

岩田伸生

富山大学精神科

鈴木運雄

東京都医学総合研究所

糸川昌成

東京大学精神科

立井海堂

北海道大学精神科

久住一郎

新潟大学精神科

柴矢俊幸

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

浜松医科大学精神科

山本英典

京都大学精神科

村井俊哉

九州大学精神科

仲藤直樹

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

大窪智郎

九州大学小児科

高井康成

名古屋大学小児科

夏目淳

名古屋大学脳神経内科

藤野啓夫

愛知県医療療育総合センター中央病院

水野廣司、丸山幸一

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所

中山敬夫、永田浩一

東京大学

塚嶋寛

名古屋大学 理学系研究科ニューロサイ

エンス研究センター

辻村啓太

藤田医科大学総合医学研究所

眞淵弘三

名古屋大学医歯薬学

山田博文

名古屋大学システム生物学

藤村康平

名古屋大学神経遺伝情報学

大野敬司

名古屋大学機構医学研究所

萩原夫

名古屋大学分子生物学

如城弘樹

名古屋大学ヘルスケア情報学

中野昌弘

名古屋市立大学薬学部

藤部光治

名鐵大学薬学部

野田孝弘

横浜市立大学

松本直通

慶応大学生理学

岡野栄之

東京医科大学

田中亮一

