

【公開版】令和7年度 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題 中間報告書

令和7年9月30日

研究開発課題名	精神疾患リスクバリアントに基づくモデル系の活用と多モダリティ産学連携による創薬シーズ及び層別化バイオマーカー開発	
代表機関名	国立大学法人東海国立大学機構	
研究開発代表者	所属 役職	名古屋大学大学院医学系研究科精神疾患病態解明学 特任教授
	氏名	尾崎 紀夫
全研究開発期間	令和5年8月16日～令和10年3月31日（予定）	

研究開発成果概要：

（本研究開発の目的）

代表者等が保有している、①発症に強く関わるリスクバリアントを同定済みの精神疾患患者の臨床情報・ゲノム等の解析情報、②バイオリソースとその表現型情報、③その解析手法を非競争的フェーズにおいて製薬を含む多様なモダリティに関わる企業と共有する。産官学共同研究の運営拠点形成による基盤整備と企業間の意見交換を介し、ゲノム情報を活用した①病態解明による創薬コンセプトの確立、②化合物評価系の開発、③血漿・脳波・視線を用いたバイオマーカー探索から、競争的フェーズへの移行を促進し、精神疾患病態に基づく創薬シーズ及び層別化バイオマーカーの開発を加速することを目指す。

（本研究開発の成果概要）

項目1) 患者由来iPS細胞を用いた創薬コンセプト創出とその応用

本項目では、多様な精神疾患発症リスクバリアントを有する患者由来iPS細胞の解析により、①精神疾患の共通表現型の絞り込み、および②それを軸にした化合物評価系の構築を目標とする。これまでに名古屋大学ではiPS細胞由来脳オルガノイドを対象とした一細胞RNAシークエンス解析および神経細胞活動解析により、リスクバリアント横断的に認められる表現型として抑制性神経細胞での変化を同定した。

項目2) モデルマウス作製と病態解明及び病態に基づく化合物評価系構築

本項目では、精神疾患モデルマウス2系統で表現型と空間トランск립トームを実施した。系統1では、休止期と活動期それぞれにXenium解析を実施した。細胞種クラスターの比較から、オリゴ денドロサイト関連クラスターでの分子変動が示唆された。系統2では、加齢に伴う協調運動・運動学習の低下が加速する傾向を確認した。Xenium解析を行い、加齢に伴う神経活動指標の低下が、特に欠失型で大きいことを見出した。今後は、同定した細胞種・時刻依存の変化を手がかりに、治療標的候補の検証を進める。

項目3) 病態に基づく血漿バイオマーカー候補同定

本項目では、統合失調症、双極症、自閉スペクトラム症患者および健常対照の計627名を対象に、血漿中11種類のサイトカイン/免疫マーカーを測定し、精神疾患の診断・病態評価に有用な血漿バイオマーカー候補を探索した。全疾患群で共通してTNF- α 、IL-6、IL-10、IL-12p40、ACE2が上昇し、炎症性・抗炎症性サイトカインの同時上昇を認めた。一方、IL-8やIFN- β などは疾患特異的な変化を示した。

線形判別分析により、IL-10、TNF- α 、IL-8、Eotaxinの組み合わせが疾患識別に重要であることが判明した。クラスター分析では4つの免疫サブグループが同定され、各疾患で異なる分布を示したことから、精神疾患の層別化バイオマーカーとしての可能性が示唆された。

項目4) 病態に基づくAI解析による脳波バイオマーカー候補同定

本項目では、病的バリアントを有する精神疾患患者および非保有患者の脳波データを元に、ヒト脳波(EEG)における異なる被験者間のチャネル間関連性を抽出する新たなモデルを構築した。従来のコネクテ

ィビティ解析は単一患者内の解析に基づいており、真の機能的結合と周囲チャネルの影響を分離することが困難であった。本研究は異なる患者データを組み合わせることで個人差を排除し、精神疾患特有のコネクティビティを検出することを目的とした。Transformerの注意機構を組み込んだオートエンコーダー形式を採用した独自の機械学習モデルを開発した。解析対象は統合失調症患者12名と自閉スペクトラム症患者7名から収集した19チャネルEEGで、 θ 波・ α 波・ β 波を抽出し、視覚誘発電位(VEP)の1秒区間をデータセットとして構築した。結果として、統合失調症ではCzから広範な関連性とF3から後頭部への結合、自閉スペクトラム症ではCzから全体への関連性に加え、T4・T6から同側頭部への結合が検出され、いずれも既報の病態生理学的知見と整合した。以上より、本モデルは疾患特異的コネクティビティを抽出可能であり、個人差を超えた結合検出の有効性を示した。今後は時系列ずれを含むデータにも適用可能な汎用的解析枠組みへの発展を目指す。

項目5) 病態に基づくAI解析による視線バイオマーカー候補同定

本項目では、視線バイオマーカー研究においてこれまでに健常者23名および患者49名の動画記録を取得了。これらの動画記録について解析し視線バイオマーカー候補を探査した。データ取得方法の標準化を行うとともに、画像解析技術を用いたバッチ処理を行う解析ワークフローを構築した。今後、症例数の蓄積を進めるとともに、疾患群ごとの傾向分析を行う。

項目6) 多モダリティ産学連携の円滑な運営とプロジェクト推進

参画企業を交えた研究進捗の共有と研究連携を目的とした定例会について、キックオフミーティングをスタートに四半期ごとに1回の頻度で開催した。各研究開発項目において連携する企業間での意見交換を促進するとともに、他の研究開発項目に関わる企業とも情報共有することで異なる視点からの意見も取り入れながら研究開発活動が進められるよう取り組んでいる。また各研究開発項目において研究進捗状況に応じて個別に検討会を開催した。これらの取り組みを踏まえて各参画企業と競争的フェーズへの移行検討を進め、一部のテーマについて移行を完了した。また、多モダリティの産学連携を統合した創薬シーズおよび層別化バイオマーカーの開発につなげるための検討も並行して進行中である。

以上