

ゲノム医療時代における精神科医の使命と 革新的リテラシー

——精神科と遺伝子診療の統合モデル——

The Mission and Innovative Literacy of Psychiatrists in the Era of Genomic Medicine :
An Integrated Model of Psychiatry and Genetic Medicine

石黒 浩毅^{1~3)}, 竹内 千仙⁴⁾, 笠井 清登⁵⁾, 久島 周^{6,7)}

Hiroki Ishiguro[✉], Chisen Takeuchi, Kiyoto Kasai, Itaru Kushima

ゲノム医療の進展は精神科診療に大きな変革をもたらし、精神疾患の理解と治療に新たな局面を開いている。一般の精神疾患は遺伝要因・環境要因・偶発要因が複雑に絡む多因子疾患であるが、単一遺伝子疾患や染色体異常を有する患者では寿命の延長に伴い、神経発達症のみならず精神病症状を発症するリスクが明らかとなってきた。これらの疾患特性をふまえた治療の実践が求められている。精神疾患に対する遺伝学的検査や診断、治療法は未確立の部分が多い一方で、22q11.2欠失症候群や3q29欠失症候群に対するアレイCGHを用いた診断は保険適用となり、ゲノム医療はすでに臨床に導入されている。さらに、遺伝カウンセリングにおける心理的・社会的苦痛への包括的評価や支援体制はなお発展途上にあり、精神科医自身の能力開発と他科との連携を基盤とした支援体制の確立が必要である。ゲノム医療におけるリテラシーとは、知識の習得にとどまらず、患者へのアプローチや治療計画への応用力を含む。精神科医はまた、ゲノム医療がもたらす倫理的・法的・社会的課題（ELSI）にも対応する責務を負う。遺伝学的検査結果による心理的負担や潜在的な遺伝的差別のリスクに十分配慮し、患者の不安や疑問に寄り添い、適切なサポートを提供することが重要である。

索引用語

ゲノム医療、遺伝性疾患、遺伝カウンセリング、ELSI、トランジション医療（移行期医療）

- 著者所属：1) 山梨大学大学院総合研究部臨床遺伝学講座, Department of Clinical Genetics, Faculty of Medicine, Graduate School of Medicine, University of Yamanashi
2) 山梨大学医学部附属病院遺伝子疾患診療センター, Medical Genetics Center, Yamanashi University Hospital
3) 山梨大学大学院総合研究部精神医学講座, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Graduate School of Medicine, University of Yamanashi
4) 東京慈恵会医科大学附属病院遺伝診療部, Department of Genetic Medicine, The Jikei University Hospital
5) 東京大学医学部精神医学教室, Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
6) 名古屋大学医学部附属病院ゲノム医療センター, Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital
7) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Graduate School of Medicine, Nagoya University

✉ E mail : hishiguro@yamanashi.ac.jp

受付日：2025年11月12日

受理日：2026年3月9日

doi : 10.57369/pnj.26-092

はじめに

本稿では、第121回日本精神神経学会学術総会において行われたシンポジウムをもとに、ゲノム医療時代における精神医学領域の課題および支援体制の構築について検討する。著者の石黒および久島は精神科専門医を基盤とする臨床遺伝専門医、竹内は神経内科専門医を基盤とする臨床遺伝専門医であり、いずれも精神症状を呈するさまざまな遺伝性疾患の診療に従事している(図)。笠井は家族会と連携し、22q11.2欠失症候群(22q11.2DS)専門外来を開設して診療にあたっている。

ゲノム医療の急速な進展により、精神科臨床はいま大きな転換点を迎えている。染色体検査、遺伝子パネル検査、エクソーム解析などの普及により、精神症状を主訴として受診する患者の背景に、これまで見過ごされてきた遺伝性疾患が同定される機会が増加している。一方で、遺伝性疾患患者の神経発達における課題とその移行期医療、クライアント(患者やその家族)が直面する心理的苦痛と社会的困難に対して、精神科医療・支援をどのようにすべきかについては、必ずしも十分な整理や共有がなされているとは言えない。

本稿では、「ゲノム医療時代において精神科医はいかなる新たな使命を担うべきか」という問いを中心に、遺伝性疾患診療と精神科医療の融合、すなわち“ハイブリッド医療”の可能性について概説・考察することを目的とする。

まず第Ⅰ章において、遺伝子疾患診療科と精神科との協働によるハイブリッド医療の概念を概説し、精神症状を遺伝性疾患の表現型の一部として包括的に理解し支援する視点の重要性を示す。第Ⅱ章および第Ⅲ章では、精神症状の頻度が高く、発達段階やライフステージに応じた支援が求められるDown症候群(DS)および22q11.2DSを取り上げ、精神科医療および心理社会的支援の実際と課題を具体的に論じる。第Ⅳ章では、これらの検討をふまえ、ゲノム時代の精神科医療における遺伝子情報の臨床応用と、精神科医に求められる新たな役割について考察する。

最後に、本稿で提示した問いに立ち返り、遺伝性疾患診療における精神科医の使命とは何かについて、総括的な見解を述べる。

Ⅰ. 遺伝子疾患診療科と精神科とのハイブリッド医療

1. 序論

ゲノム医療の進展を背景に、日本医学会が2022年に改訂した「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」には「遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましい」と明記され、精神科医にも積極的関与が求められるようになった。

19世紀にGriesinger, W.が「Psychische Krankheiten sind Gehirnkrankheiten.(精神疾患は脳疾患である)」と唱え⁴⁾、20世紀にSchneider, K.が身体疾患に基づく精神病と内因性精神病を区別して症候論的診断学を発展させた²⁰⁾。近年のゲノム研究は精神疾患の生物学的基盤の理解を深化させ、スティグマ軽減に資する可能性をもつが、臨床応用はなお限定的である。

精神科領域では、米国においてアルツハイマー病の抗アミロイドβ抗体治療に際し、効果やアミロイド関連画像異常(amyloid-related imaging abnormalities: ARIA)の予測目的でAPOE遺伝子解析が推奨されており²⁶⁾、国内では2025年3月31日にガイドラインが策定されて適正使用として推奨されるに至った²²⁾。一方、遺伝子疾患診療科では、DS、22q11.2DS、3q29欠失症候群(3q29DS)など精神症状を伴いうる染色体疾患に対し、G-band、FISH、マイクロアレイ染色体検査(アレイCGH)などの遺伝学的検査が保険収載されている。さらに、これら先天異常症候群に対する治療技術の向上により患者の寿命が延び、思春期から成人期への移行(トランジション)医療における精神科的治療および心理支援の重要性が高まっている。

精神科と遺伝子疾患診療科のハイブリッド医療は図のような多くの疾患に対し、患者(本稿では家族を含めてクライアントと表す)を支援する包括的医療モデルとして注目される。その診療とは、(i)染色体疾患・遺伝性疾患の精神科的症候の診断(特にトランジション医療における治療と支援)、(ii)ゲノム医療におけるクライアントへの心理支援、(iii)精神疾患の遺伝的リスク評価、(iv)生殖医療における精神科的支援、に大別される。なお、(iv)については既報にて解説済みのため、本稿では扱わない。

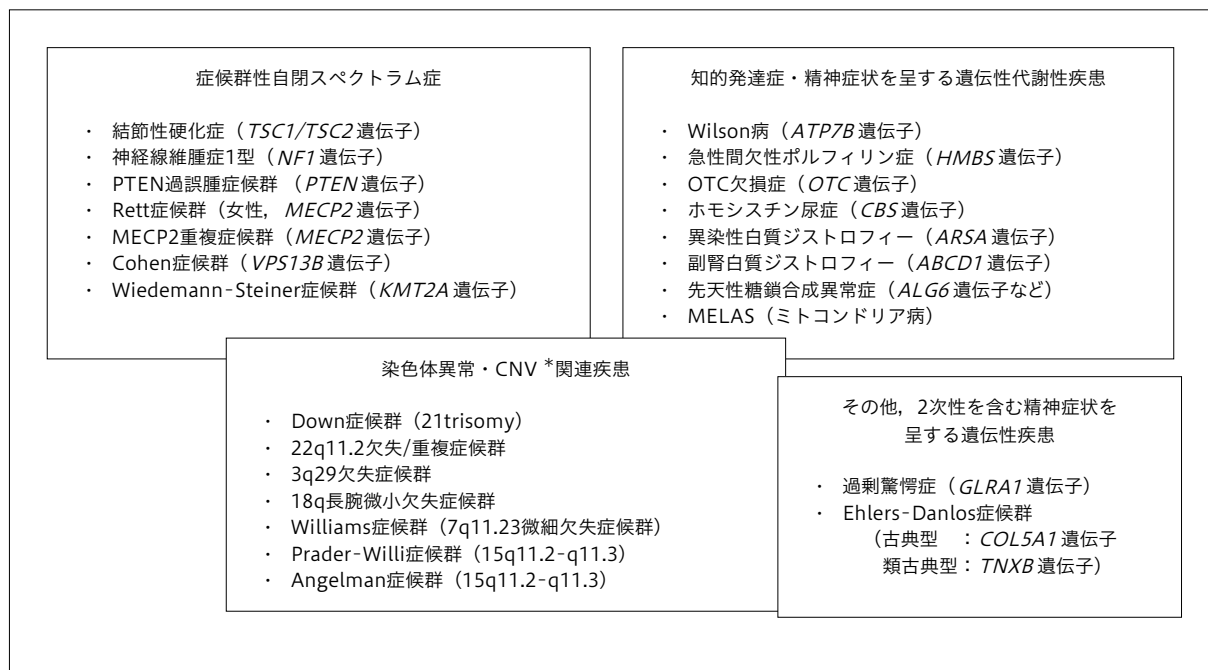


図 遺伝外来にて診療経験した精神症状を呈する遺伝性疾患

遺伝性疾患のなかには知的発達症を含めた神経発達症, その他の精神症状を呈する疾患が少なくない。さらにその疾患特性から2次性の精神症状を呈する疾患もある。染色体疾患ではそれら多彩な精神症状を呈することとなる。

*CNV : copy number variant

2. 染色体疾患・遺伝性疾患の精神科的症候の診断と支援

1) 社会的孤立と心理支援の必要性

遺伝性疾患に伴う精神科的症候の診療とは疾病教育を含めた支持的療法にあり, 家族会・教育機関・地域保健機関との連携が不可欠である。最も出生頻度が高い染色体疾患はDSで, 近年の日本では出生前診断や母体年齢の変化を背景に, 実際の出生頻度は約500分の1で推移している¹⁹⁾。稀少疾患のクライアントは孤立感を抱きやすく, インターネット上の誤情報に翻弄される例も少なくないため, 家族会の経験知や支援者を介した正確な医療情報の提供と継続的な心理的支援が強く求められる。

2) AYA世代における精神症状と診断の課題

Adolescent and young adult (AYA) 世代の22q11.2DS, 3q29DS, DSの一部のクライアントは, 幻覚妄想・情動不安(陽性症状), 不安・抑うつ(陰性症状), 判断力・疎通性低下(認知機能障害)が急激発症し, 精神科で統合失調症や双極症と診断されることが多い^{1,11,12)}。しかし薬物療法に抵抗性を示す例も多く, 学校を卒業して社会参加が求められる時期特有の心理・環境的クライシスが症状誘発に関与する点を念頭においた診断が必要である。

興味深いことに, AYA世代に認められる精神病症状は臨床像の類似点が多いにもかかわらず, DSと22q11.2DS

では診断枠組みが大きく異なる。前者は自閉的退行 (autistic regression) と認知機能低下を主徴とした Down syndrome regression disorder (DSRD) と診断されるが, 後者は統合失調症と診断されることが多い。実際, 統合失調症患者における22q11.2欠失領域の検出頻度は一般集団の10~100倍に上るとの報告がある¹⁾。この臨床疑問について, DSでは重度知的発達症を伴い療育施設で医療支援を受けるため精神科紹介が少ないのに対し, 22q11.2DSは精神病発症を契機に精神科へ紹介され「一般的な精神科疾患」として診断される傾向があるものと推察される。

3) 神経発達症を罹患する遺伝子・染色体疾患のクライアントに対する切れ目のない支援

(1) 診断枠組みの再検証

トランジション医療についてはいまだ, 精神科的議論が進んでいるとはいえない。そもそも, 22q11.2DSに起因する幻覚・妄想状態を「統合失調症」と診断できるのかという点は, 依然として重要な検討課題である。精神疾患のゲノム因子を探索してきた研究者の立場からは, 22q11.2DSに伴う精神病症状を「原因遺伝子が明らかになった統合失調症」と連続的に理解しようとする見方が生じやすい。しかしながら, このような理解は, 必ずしも精神科診断学の枠組みと一致するものではない。一方, 臨床診断の立場か

らは、DSM-5-TR では「他の医学的疾患による精神病的障害」、ICD-10 では F06.2「器質性妄想性（統合失調症様）障害」、ICD-11 では「他に分類される障害又は疾患に関連する二次性精神又は行動の症候群（6E60～6E6Z）」として分類されており、22q11.2DS に伴う精神病的症状を従来の診断概念に基づく統合失調症と同一視することには慎重な検討が求められる。これらの診断枠組みの差異は、精神科的診断概念そのものの再検証を促すものである。

(2) 幼少期から成人期へのトランジションを見通した包括的支援

染色体疾患を有する子どもは、幼児期の身体的危機を乗り越えた後、神経発達症やてんかんに関する医療・療育支援を受ける。学童期 22q11.2DS 児の鼻咽腔閉鎖不全に伴う摂食障害や、吹奏楽器演奏困難に起因する自信低下などから起こる不登校には早期からの精神科的関与が有益である。従来は AYA 世代への精神科的支援が求められていたが、より幼少期から中長期的に小児科・遺伝科・精神科が連携する体制が不可欠である。制度面では、緩和ケア体制にて精神症状緩和担当医師の配置が要件となり^{9,10)}、身体科治療中の患者へのコンサルテーション・リエゾン・サービス（consultation liaison service：CLS）が全国的に行われている。精神科医は精神症状の診断や治療にとどまらず、社会的背景や人間関係を含む包括的支援を担うことが期待されており、その役割はゲノム医療にも直結する。

(3) 福祉支援と精神科医の責務

トランジション医療では療育手帳更新に続き、精神障害者保健福祉手帳や障害年金の取得など長期の福祉支援が必要となる。日常生活や社会的ストレスへの適応を評価・診断し、医療と福祉の橋渡しを行える精神科医の責務はきわめて大きい。

4) 精神科診療における精神疾患の遺伝相談

家族研究、双生児研究、養子研究などの疫学研究は、精神疾患発症に遺伝要因が関与することを示している。結婚を控えたカップルのなかには、パートナー家族に精神疾患罹患者がいる場合、子どもへの遺伝可能性を確認したいとして遺伝カウンセリングを希望することがある。われわれの外来では、経験的再発率（統合失調症の第一度血縁で約 10%、双極性障害で 5～10%）を情報提供し、精神疾患はメンデル遺伝形式をとらないこと、polygenic risk score (PRS) の臨床応用は現時点で難しいこと、発症には環境要因や偶発要因も関与し想像するほど高リスクではないことを共有し、不必要な不安の軽減に努めている。

一方で、遺伝カウンセリング後に関係解消に至った例を経験している。遺伝情報が個人の意思決定や人生設計に強い影響を与えうることが示唆され、ELSI（ethical, legal, and social issues：倫理的・法的・社会的課題）の観点に留意が必要である。婚前の遺伝カウンセリングでは、(i) 自己決定権の尊重、(ii) 遺伝情報の厳格な保護、(iii) 差別の防止を考慮する必要がある。そのため両者の明確な希望が確認できない場合には、カウンセリング実施を控えている。

3. 小括

精神科医は、精神症状を呈する稀少疾患の診断に加えて、心理社会的支援、ELSI への配慮、トランジション医療における包括的支援など、多面的役割を担うことが期待される。他方、全国遺伝子医療部門連絡会議では「支援の役割は公認心理師や認定遺伝カウンセラーで足りる」との見解もある。その背景には精神科専門医と臨床遺伝専門医を兼ねる医師がきわめて少ないという国内事情がある。精神科医と臨床遺伝専門医との協働による「ハイブリッド医療」のモデル化と普及が、今後の重要課題である。

II. Down 症候群における精神症状

1. 序論

ゲノム医療とは、個人の遺伝情報の特性に応じて行う医療の総称である。DS は母体血による非侵襲性出生前遺伝学的検査（noninvasive prenatal genetic testing：NIPT）の主要な対象疾患であり、国内では出生前に診断された妊婦の約 9 割が妊娠中絶を選択するとの報告がある一方²¹⁾、諸外国でも多くの DS 児が出生後に初めて診断される事例が多い²³⁾。DS 児の母親の多くは診断時に「恐怖や不安、ショック、怒り、落ち込み、無力感」を感じ、トラウマ化することが報告されているため²³⁾、出生前診断における適切な心理サポートは必須である。DS には先天性心疾患などの合併症が多いが、小児医療の進歩によって余命は飛躍的に延び、現在の平均寿命は 60 歳を超えつつある。DS は一般人口と異なる成長・発達の課題と多様な合併症を抱えるが、多くの医療者にはこれらの特性が十分に知られていない。そのため、トランジション医療や成人期・高齢期の精神症状への対応が臨床課題として顕在化しており、患者と家族を対象とした包括的支援体制の確立が求められている。

2. DS にみられる精神・神経合併症

多くのDS患者は知的発達症を伴う。海外文献では軽度から中等度とされるが、国内調査ではDS成人の平均IQは25~35程度と報告され、重度の知的障害に該当する例が多い²⁴⁾。DSでは約18%に自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) の合併があり¹⁵⁾、ASDは一般集団よりも有意に早期 (約2歳頃まで) に診断される傾向がある。思春期からAYA世代にかけての行動障害や精神障害の合併は18~35%に及び²⁾、二重診断 (dual-diagnosis) の重要性が指摘される。青年期から成人期においても不安障害や抑うつ症状が比較的高頻度で認められ、一般人口と比較して気分障害、うつ病、不安障害、強迫性障害の頻度が有意に高いと報告されている¹⁶⁾。DSでは抑うつなどの内面症状を言語化できず、活動性の低下や無表情、摂食障害、行動変化として現れることが多い。臨床的には「通所を拒否するようになった」「特定行動に固執するようになった」といった行動変化に着目する必要がある。治療としては、抑うつ症状に対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬など、精神病症状にはリスペリドンまたはアリピプラゾールが頻用される。ASDに伴う易刺激性に対してもしスベリドンやアリピプラゾールが使用されるが、薬物療法のランダム化比較試験はほとんど行われておらず、エビデンスの欠如が課題となっている¹⁴⁾。

3. Down syndrome regression disorder (DSRD)

DSの一部の若年者 (主に思春期から若年成人) において、急速に進行する精神・神経症状を呈する症候群が認められる。従来は「退行 (regression)」または「急激退行 (acute regression)」と呼ばれてきたが、近年諸外国からの報告が相次ぎ、国際エキスパートのコンセンサスを経て疾患概念が確立されつつある¹⁷⁾。主な症状は、獲得したスキルの急激な低下、言語・社会性能力の低下、言語機能の喪失に加え、カトニア様症状、精神・行動の変化、食行動異常、睡眠障害などである。DSでは自己免疫疾患の合併が多く、DSRDは免疫介在性疾患の可能性が示唆されている。免疫グロブリン療法の有効性が報告されており、ロラゼパムの有効性も示された例がある。薬物療法が無効な場合には電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy : ECT) などの検討が行われることもある¹⁸⁾。長期予後はいまだ十分に解明されておらず、部分的に回復する例や回復と悪化を反復する例が報告されている。

4. アルツハイマー病とDS

21番染色体にはアミロイド前駆体タンパク質 (amyloid-beta precursor protein : APP) 遺伝子が存在するため、DSはAPP発現量の増加に起因する遺伝性アルツハイマー病とされている。DSでは10歳前後から神経細胞内にアミロイド沈着が始まり、40歳以降にはほぼ全例で老人斑が形成される。臨床的アルツハイマー病の診断中央値は約53.7歳であり、有病率は年齢とともに増加し、60歳代では90~100%に達するとの報告がある³⁾。認知症進行に伴う行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) として不安、抑うつ、易怒性、幻覚、妄想などがみられ、これらは介護困難の主要因となる。早期発見と精神科専門医を含む多職種連携による介入が望まれるが、実際にはDSに伴うアルツハイマー病の診断が難しく、適切な医療的ケアが行われていない例が多い。治療については、ドネペジルやメマンチンなどの認知症治療薬の効果は必ずしも一貫しておらず、アミロイドβ (amyloid-β : Aβ) 抗体薬などの疾患修飾薬の有用性が示唆されているが、さまざまな制約から実用化には至っていないのが現状である。

5. DSにおける精神医学的理解の重要性

DSは神経発達上の特徴や言語機能の制限を伴うため、抑うつや不安の症状が「行動変化」として現れやすい。集中力の低下、行動の変化、睡眠障害などが知的発達症に起因する症状として誤診されることが少なくない。国際的には知的障害者に対する精神症状評価尺度や認知症診断ツールが存在するが、国内で使用可能な評価尺度が十分に確立されておらず、臨床的診断は困難である。誤診や過小診断を避けるために精神科医の専門的知見が不可欠であり、精神科医と小児科・内科医、心理職、福祉職が連携して患者と家族に対する包括的支援体制を整備する必要がある。

6. 小括

DSでは行動障害や精神疾患の頻度が高いが、多くの臨床医は一般集団とは異なるDS特有の症状や行動に十分に精通していない。精神科医は診断と治療において中心的役割を果たすことが期待される。今後、DSに関する精神医学的理解を深め、精神科医と他診療科が連携して適切な医療提供体制の確立、人材育成、包括的ケアモデルの整備を行うことで、DS患者と家族の生活の質向上をめざすことが求められる。

Ⅲ. 22q11.2 欠失症候群における 精神科診療と心理社会的支援

1. 序論

22q11.2DS は、22 番染色体長腕部分の微細欠失に伴い、心臓・大血管、胸腺（免疫系）、口蓋・軟口蓋、精神・神経系などの多彩な器官に形成・発達不全を生じる疾患である。頻度は約 2,000 分の 1 出生とされ¹³⁾、先天性心疾患の原因となる染色体起因性症候群としては比較的多い。しかし DS に比べると、一般市民のみならず医療・教育・福祉関係者の間でも十分に知られていない。このため、当事者・家族のアンケート調査結果からも¹³⁾、本症について関係者に知ってほしいという切実なニーズがある。

ファロー四徴症などの先天性心疾患を伴う症例では、FISH 法にて確定診断がなされることが多い。一方で、精神科医の情報源は、身体疾患が軽度で未診断のまま経過し、思春期以降に数十%の症例で生じる精神病様症状によって確定診断に至った報告や、統合失調症の病態解明を目的としたモデル動物や臨床研究論文などである。そのため、実践的な診療ノウハウが蓄積されにくい。また本症は難病指定（No. 203）を受けているが、臨床調査個人票では先天性心疾患の重症度に重点がおかれている。さらに、日本の「成人先天性心疾患診療ガイドライン」においても、精神科的診療や心理社会的支援についての記載は十分ではない。

われわれは当事者・家族会との交流や専門外来での診療経験をもとに、ニーズアンケートやインタビュー調査を実施し、その量的・質的エビデンスを心理社会的支援のガイドランスとして公開してきた²⁵⁾。本章では、22q11.2DS の精神科診療および心理社会的支援のポイントを述べる。

2. 人生軸に即した診療・支援の要点

1) 周産期

9 割以上の症例で、両親には欠失がない *de novo* 変異である。一方、通常の羊水検査には本症候群のスクリーニングは含まれていない。そのため、多くの親は、生後に重篤な先天性心疾患（例：ファロー四徴症）によって児の診断を初めて知ることになる。

2) 乳幼児期

心臓手術、口蓋・軟口蓋の形成不全に伴う発声不明瞭、免疫不全に起因する感染症や中耳炎の頻発など、医療や保

育・修学前教育の場面で多様な困難が生じる。

3) 学童期

本症に伴う知的障害は軽度から境界域であることが多い。日本の教育現場では、入学時に通常学級か特別支援学級かの選択を迫られ、養育者の意思決定負担が大きい。算数の不得手など学習困難、聴覚過敏、不安傾向、緘黙などの特性から、定型発達児向けの普通教育や知的障害児向け教育との間で齟齬が生じやすく、不登校や偏見を招くことがある。

4) 思春期

心疾患の手術を経て心不全は軽度である場合が多いが、骨格系の障害に基づく歩行困難や運動制限が社会参加を妨げる。精神病症状を呈する場合、心疾患合併による薬物副作用を過大に懸念して治療が不十分となることがあるが、循環器内科と連携すれば多くの場合は非定型抗精神病薬が使用可能である。適用外使用ではあるが、情動安定目的でバルプロ酸が有効な場合もある。また本症では多数の合併症に加え、思春期から精神症状が始まることがあるため、画一的な「トランジション」や「自立」概念を押しつけず、本人・家族への丁寧な意思決定支援と統合的支援が必要である。

5) 成人期

精神科医がかかわる領域は、障害認定や通所施設選択の助言などである。聴覚過敏、不安、易疲労性といった特性により、知的障害者施設・精神障害者施設のいずれに適合するかは個別性が高い。

3. 支援の理論的視座

22q11.2DS では、身体・知的・精神の障害が人生の各段階で順次出現し、社会制度との齟齬により「ディスアビリティ」として顕在化する。医療、教育、福祉の制度は効率性を重視して多数派に合わせて設計されているため、軽度～境界域の重複障害を有する本症は「どこにも包摂されない」状態に陥りやすい。われわれはこの現象を「medical compartmentalization（医療における分断化）」⁷⁾と定義し、その解消に全医療関係者が取り組む必要があると提案する。

また、難病や障害認定において実際の生活障害が過小評価されやすく、「合理的配慮の範囲を超える」と判断されて基本的な人権が脅かされることがある。したがって、22q11.2DS の支援には「社会モデル」に基づき、見えにくいディスアビリティの存在を把握するとともに、「人権モ

表 精神科診療で知っておくべき3つの遺伝学的検査

検査項目	マイクロアレイ染色体検査 (アレイ CGH)	エクソーム解析	全ゲノムシーケンス
何を検出？	染色体の微細な欠失・重複 (CNV：コピー数バリエーション)	全遺伝子の蛋白質コード領域	ゲノム全体の配列情報
解像度・範囲	10～20 kb 以上の増幅/欠失	全ゲノムの約 2% 小さなバリエーション (SNV/INDEL)	全ゲノム (100%) すべてのバリエーションタイプ
保険適用	あり (2021 年 10 月～) 8,000 点	なし (研究レベル)	なし (研究レベル)
国内実施体制	遺伝カウンセリング加算の施設 基準届出済み医療機関	未診断疾患イニシアチブ (IRUD)	全ゲノム解析等実行計画 (難病領域) 2022 年～本格稼働
対象疾患・症例	神経発達症・幻覚妄想状態など CNV 関連疾患の疑い (保険適用 60 疾患以上)	原因不明の希少疾患 診断困難例 診断率：35～40%	エクソーム解析で 診断がつかない難病症例 (3 万症例を目標)

遺伝子検査のうち、体質を検査するものを遺伝学的検査という。精神疾患に対する遺伝学的検査は、3つの種類に大別される。現在保険適用があるのはマイクロアレイ染色体検査（アレイ CGH）のみであり、CNV 関連疾患（22q11.2 DS など）が疑われる場合は、アレイ CGH を検討する。遺伝性が疑われるものの同検査にて原因が特定できない場合には、日本医療研究開発機構（AMED）が進める未診断疾患イニシアチブ（Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases：IRUD）にて診断確定をしていく研究開発プログラムにて検査を進めることもある。SNV（single nucleotide variant）は1塩基の置換、INDEL（insertion/deletion）は数塩基程度の挿入・欠失を指す。

デル」を導入して解消をめざす必要がある。不安、聴覚過敏、易疲労性などの特性を精緻に評価することは、医療・教育・福祉の各サービス利用過程でのトラウマ予防にもつながる。

これらの知見は、診療だけでなく、当事者・家族団体との座談会や共同研究（コ・プロダクション）を通じて得られたものである⁶⁾。当事者・家族による著述やインタビューも文献として蓄積されている^{5,8)}。

IV. ゲノム時代の精神医療——遺伝情報の臨床応用と精神科医の新たな使命——

1. 序論

精神疾患の病態理解において、遺伝的要因の解明は長年の課題であった。近年のゲノム解析技術の急速な進歩により、精神疾患の背景にある遺伝的基盤が次第に明らかになってきた。本章では、精神科診療におけるゲノム医療の重要性と臨床応用について解説し、精神科医に求められるゲノムリテラシーについて論じる。

2. ゲノム医療の基礎知識と遺伝学的検査

精神科医が理解すべき基本概念として、バリエーション（変異）はヒトゲノムの参照配列と異なる箇所であり、一人あ

たり数百万個レベルで存在し、その一部が疾患原因となる。バリエーションは「病的（pathogenic）」「病的可能性あり（likely pathogenic）」「臨床的意義不明のバリエーション（variant of uncertain significance：VUS）」「良性可能性あり（likely benign）」「良性（benign）」に分類される。VUS は臨床的意義が未確定のバリエーションで、将来再分類される可能性がある。

De novo バリエーションは両親から受け継がれず新たに生じたもので、神経発達症や精神疾患の患者でしばしば認められる。コピー数バリエーション（copy number variation：CNV）は染色体の一部の欠失・重複であり、22q11.2 欠失、3q29 欠失、16p11.2 重複が統合失調症、ASD、知的発達症のリスク因子として確立されている。

遺伝学的検査の結果は生涯不変で血縁者にもかわり、偶発的（二次的）所見（癌素因遺伝子や心血管疾患関連遺伝子のバリエーション）が判明しうる。精神科診療では主にアレイ CGH 法、エクソーム解析、全ゲノムシーケンス解析が用いられる（表）。米国臨床遺伝・ゲノム学会（American College of Medical Genetics：ACMG）は、偶発的所見として報告すべき遺伝子リスト（約 80 遺伝子）を公表している。結果開示は重大な心理的影響を伴うため、遺伝カウンセリングは必須である。

遺伝カウンセリングでは、検査前に「なぜこの検査を行

うのか」「どのような結果が得られる可能性があるか」「結果が判明した場合の心理的・社会的影響」について十分に説明し、インフォームド・コンセントを得る。検査後は、結果の医学的意味、予後、治療選択肢、家族への影響などについて包括的に説明する。特に、VUSや偶発的所見が判明した場合には、その不確実性や臨床的意義について慎重に説明し、過度な不安を与えないよう配慮が必要である。

3. 精神疾患を呈する遺伝性疾患

1) 症候性 ASD

ASD の約 10～20% は遺伝学的に同定可能な原因を有する。代表的疾患と鑑別のポイントを以下に示す。

【結節性硬化症】顔面血管線維腫（鼻翼周囲の紅色丘疹）、葉状白斑（体幹の脱色素斑）、shagreen patch（腰仙部の硬化性皮疹）が特徴的である。頭部画像で脳室周囲結節や皮質結節を認める。ASD 合併率は約 40～50% と高い。てんかん、知的発達症を伴うことも多い。TSC1 または TSC2 遺伝子の病的バリエーションにより発症し、常染色体顕性遺伝形式をとるが、約 3 分の 2 は *de novo* バリエーションである。

【Rett 症候群】ほぼ女兒に限定され、生後 6～18 ヶ月の正常発達後に退行が始まる。手の常同運動（手もみ様・手洗い様運動）、言語喪失、歩行失調、呼吸異常（過換気・無呼吸発作）、てんかんが特徴である。MECP2 遺伝子の病的バリエーションにより発症し、X 連鎖顕性遺伝形式をとる。

【PTEN 過誤腫症候群】大頭症が最も重要な身体所見である。皮膚・粘膜の過誤腫、甲状腺腫瘍、腸管ポリープなどの多彩な腫瘍性病変を伴う。ASD 合併率は約 20%、知的発達症合併率は約 10～20% である。PTEN 遺伝子の病的バリエーションにより発症し、常染色体顕性遺伝形式をとる。生涯がんリスク（乳がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、腎細胞がん）が著明に高いため、診断により適切なサーベイランス（小児期からの甲状腺超音波、乳房 MRI など）が可能となる。

【神経線維腫症 I 型】カフエ・オ・レ斑、腋窩・鼠径部の雀卵斑様色素斑、神経線維腫、視神経膠腫、虹彩結節（Lisch 結節）が診断基準である。ASD 合併率は約 20～30%、注意欠如・多動症合併率は約 30～50% と高い。NF1 遺伝子の病的バリエーションにより発症し、常染色体顕性遺伝形式をとるが、約 50% は *de novo* バリエーションである。

これらの疾患では、身体所見の丁寧な観察が診断の糸口となる。特に、皮膚所見、頭囲、顔貌の特徴、四肢の奇形などに注意を払う必要がある。

2) 代謝性疾患

遺伝性代謝疾患は約 1,000 以上が知られており、その多くで精神症状を呈しうる。代表的疾患を以下に示す。

【ウィルソン病】銅の代謝異常により、肝障害と神経症状（振戦・構音障害・ジストニア）を呈する。約 20～30% で精神症状（性格変化、衝動性、抑うつ、精神病症状）が初発となる。Kayser-Fleischer 角膜輪が診断の鍵である。ATP7B 遺伝子の病的バリエーションによる常染色体潜性遺伝で、キレート療法が有効である。

【急性間欠性ポルフィリン症】ポルフィリン代謝異常により、急性発作（腹痛・嘔吐）と神経精神症状（不安・興奮・幻覚・妄想）を呈する。発作は薬剤、感染、ストレスなどで誘発される。HMB5 遺伝子の病的バリエーションによる常染色体顕性遺伝だが浸透率は低い。治療はヘミン投与と誘因除去である。

【ホモシスチン尿症】メチオニン代謝異常により、水晶体脱臼、骨格異常、血栓症、知的発達症を呈する。精神症状として性格変化、うつ状態、精神病症状を認める。CBS 遺伝子の病的バリエーションによる常染色体潜性遺伝で、ビタミン B₆ 大量療法、ベタイン投与が治療となる。

【異性性白質ジストロフィー】ライソゾームの酵素欠損により、スルファチドが神経系に蓄積する。若年型では認知機能低下と学業成績低下で発症し、成人型では性格変化、精神病症状で発症することが多い。頭部 MRI で大脳白質の高信号を認める。ARSA 遺伝子の病的バリエーションによる常染色体潜性遺伝で、造血幹細胞移植が治療選択肢となる。【MELAS】ミトコンドリア DNA 変異により、脳卒中様発作、てんかん、認知機能低下を呈する。精神症状としてうつ状態、不安、精神病症状を認める。母系遺伝形式をとり、対症療法が中心である。

これらの疾患では、精神症状が初発となることがあるため、発達歴異常（退行、学業成績低下）、身体症状（肝障害・腎障害・視覚異常）、神経学的所見の併存を手掛かりに積極的に鑑別すべきである。

4. ゲノム所見を精神科診断に統合する新たなアプローチ

現在の DSM 診断と遺伝学的診断は分離・独立しており、患者・家族は「統合失調症」と「22q11.2 欠失症候群」のように 2 つの診断名を告げられ、その関連性に混乱することが少なくない。この二元的診断体系は、患者・家族への説明の困難さ、治療選択や予後予測における不明確さ、遺伝カウンセリングでの説明の複雑さなどの問題を引き起

こしている。そこで、精神症状（DSM）とゲノム所見（遺伝学的診断）を結びつけて表現する統合的アプローチを提案する。例えば、「統合失調症（22q11.2 欠失関連）」「自閉スペクトラム症（PTEN 過誤腫症候群）」「知的発達症（Fragile X 症候群）」のように記載すれば、原因と症状の関係が明瞭になり、患者・家族への説明、治療選択、予後予測、家族計画・遺伝カウンセリングにおいて実践的利点が多い。この統合的診断アプローチは、DSM の記述的診断体系を否定するものではなく、むしろ補完するものである。今後、精神医学と医学遺伝学の融合により、病因論に基づく精密医療が実現されることが期待される。

5. 小括

ゲノム医療は精神科診療において原因同定・治療選択・予後予測・家族支援の各側面で具体的効用をもつ。遺伝学的検査により、従来は原因不明とされてきた精神症状の遺伝的背景が可視化され、適切な診断と治療が可能となる。精神科医には、ゲノム情報の特殊性を理解し、倫理的配慮を伴う遺伝カウンセリングを提供する使命がある。専門知識が十分でなくとも、基本概念を把握し、専門部門と連携することで、患者により良い医療を届ける。

おわりに

本稿では、「ゲノム医療時代において精神科医はいかなる新たな使命を担うべきか」という問いのもと、精神科領域におけるゲノム医療の現状と課題、そして今後の展望について論じてきた。遺伝子診断技術の進展により、精神症状の背景にある遺伝学的基盤が明らかになりつつある一方で、その臨床的解釈や支援のあり方については、なお多くの課題が残されている。

DS, 22q11.2DS, 3q29DS などの染色体疾患・遺伝子疾患における精神症状は、従来の精神医学的枠組みでは十分に理解・対応できない複雑な病態を呈する。これらの疾患に対する診断・治療アプローチには、なお議論の余地がある。例えば、DS に伴うアルツハイマー病に対するドネペジルの有効性については一貫した見解が得られておらず、22q11.2DS における精神病症状を「統合失調症」と診断すべきか、「他の医学的疾患による精神病性障害」と捉えるべきかという診断学的問題も未解決である。これらの論点は、単なる学術的議論にとどまらず、患者・家族への説明、治療選択、福祉サービスの利用に直結する実践的課題

である。

しかしながら、ゲノム医療は確実に精神科診療に変革をもたらしつつある。長年原因不明とされてきた精神症状の遺伝学的基盤が明らかになることで、患者・家族の「なぜ」という問いに答えることが可能となり、治療や支援の方向性を再構築する契機となる。さらに重要なのは、遺伝性疾患罹患患者に対する精神科的診断がもたらす心理的解放である。長年原因不明であった症状に説明が与えられることで、患者・家族が抱えてきた不安や罪責感が軽減され、診断は単なる医学的分類を超えた意義を有している。

このような時代において精神科医には、ゲノムリテラシーの習得に加え、遺伝情報がもたらす倫理的・心理的・社会的影響への深い洞察が求められる。遺伝カウンセリングを含む包括的支援、トランジション医療における継続的ケア、そして何より患者・家族の声に耳を傾ける姿勢は、緩和ケアにも通じるものであり、精神科医の重要な専門性の一部である。本邦においても、精神科医と臨床遺伝専門医の協働による「ハイブリッド医療」モデルの確立と、それを支える人材育成が急務である。ゲノム医療時代の精神科診療は、生物学的理解の深化と人間的配慮の調和によって、真に患者中心の医療を実現する可能性を秘めている。

本稿は、第 121 回日本精神神経学会総会でのシンポジウム「ゲノム医療時代における精神科医の使命と革新的リテラシー」をもとに作成した。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝辞

学会シンポジウムにて指定発言をいただきました国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター橋本亮太先生に感謝申し上げます。本研究（竹内）は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究）事業【24FC1002】の支援を受けたものです。

文献

- 1) Bassett, A. S., Chow, E. W., Weksberg, R. : Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet*, 97 (1) ; 45-51, 2000
- 2) Capone, G., Goyal, P., Ares, W., et al. : Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 142C (3) ; 158-172, 2006
- 3) Fortea, J., Vilaplana, E., Carmona-Iragui, M., et al. : Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome : a cross-sectional study. *Lancet*, 395 (10242) ; 1988-1997, 2020

- 4) Griesinger, W. : Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten : für Aerzte und Studierende. Krabbe, Stuttgart, 1845
- 5) 笠井清登, 岡ノ谷一夫ほか編 : 人生行動科学としての思春期学. 東京大学出版会, 東京, 2020
- 6) 笠井清登 : 当事者・家族との共同創造に基づく統合的な支援のかたち—22q11.2 欠失症候群の重複する困難に挑む PPI—. 2024 (<https://www.amed.go.jp/content/000138211.pdf>) (参照 2026-04-22)
- 7) Kasai, K., Kumakura, Y., Kitanaka, J., et al. : Medical compartmentalization : a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome in Japan. *Lancet*, 406 (10517) ; 2314-2315, 2025
- 8) 笠井清登 : 10 代から考えるこころの健康. 大修館書店, 東京, 2025
- 9) 厚生労働省保険局医療課 : 平成 14 年度社会保険診療報酬等の改定概要. 2002 (<https://www.mhlw.go.jp/>) (参照 2026-04-22)
- 10) 厚生労働省保健局医療課 : 疑義解釈資料の送付について (平成 14 年 4 月 24 日). 2002 (<https://www.hospital.or.jp/site/news/file/4576880294.pdf>) (参照 2026-07-16)
- 11) McDonald-McGinn, D. M., Sullivan, K. E., Marino, B., et al. : 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 1 ; 15071, 2015
- 12) Mulle, J. G. : The 3q29 deletion confers >40-fold increase in risk for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 20 (9) ; 1028-1029, 2015
- 13) 22q-pedia ウェブ図書館 (<https://22q-pedia.net/library/>) (参照 2026-04-22)
- 14) Palumbo, M. L., McDougale, C. J. : Pharmacotherapy of Down syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 19 (17) ; 1875-1889, 2018
- 15) Richards, C., Jones, C., Groves, L., et al. : Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2 (10) ; 909-916, 2015
- 16) Rivelli, A., Fitzpatrick, V., Chaudhari, S., et al. : Prevalence of mental health conditions among 6078 individuals with Down syndrome in the United States. *J Patient Cent Res Rev*, 9 (1) ; 58-63, 2022
- 17) Santoro, J. D., Patel, L., Kammeyer, R., et al. : Assessment and Diagnosis of Down Syndrome Regression Disorder : International Expert Consensus. *Front Neurol*, 13 ; 940175, 2022
- 18) Santoro, J. D., Filipink, R. A., Baumer, N. T., et al. : Down syndrome regression disorder : updates and therapeutic advances. *Curr Opin Psychiatry*, 36 (2) ; 96-103, 2023
- 19) Sasaki, A., Sago, H. : Equipose of recent estimated Down syndrome live births in Japan. *Am J Med Genet A*, 179 (9) ; 1815-1819, 2019
- 20) Schneider, K. : Clinical Psychopathology, 5th ed. Grune & Stratton, New York, 1959
- 21) 出生前検査認証制度等運営委員会 : NIPT を受けた 10 万人の妊婦さんの追跡調査. 2021 (<https://jams-prenatal.jp/testing/nipit/follow-up-survey>) (参照 2025-08-30)
- 22) 関島良樹, 池内 健, 石浦浩之ほか : 認知症に関する APOE 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン (初版). 2025 (<https://dementia-japan.org/wp-content/uploads/2025/04/apoeguideline2025.pdf>) (参照 2025-03-31)
- 23) Skotko, B. : Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. *Pediatrics*, 115 (1) ; 64-77, 2005
- 24) 菅野 敦 : ダウン症と知的発達一. *J Clin Rehabil*, 20 (6) ; 521-528, 2011
- 25) 東京大学医学部附属病院 22q11.2 欠失症候群メンタルヘルス外来 : 22q11.2 欠失症候群ガイドランス要約版 (<https://22q-pedia.net/>) (参照 2026-07-16)
- 26) US Food and Drug Administration : Prescribing Information : Lecanemab-irmb (Leqembi). Food and Drug Administration, Silver Spring, 2023

The Mission and Innovative Literacy of Psychiatrists in the Era of Genomic Medicine : An Integrated Model of Psychiatry and Genetic Medicine

Hiroki ISHIGURO, Chisen TAKEUCHI, Kiyoto KASAI, Itaru KUSHIMA

- 1) Department of Clinical Genetics, Faculty of Medicine, Graduate School of Medicine, University of Yamanashi
- 2) Medical Genetics Center, Yamanashi University Hospital
- 3) Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Graduate School of Medicine, University of Yamanashi
- 4) Department of Genetic Medicine, The Jikei University Hospital
- 5) Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
- 6) Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital

The advancement of genomic medicine has transformed psychiatric practice, offering new perspectives on understanding and treating mental disorders. While common psychiatric disorders are multifactorial conditions involving complex interactions among genetic, environmental, and stochastic factors, patients with hereditary diseases or chromosomal abnormalities now live longer, revealing increased risks not only for neurodevelopmental disorders but also for the emergence of psychotic symptoms. These clinical features necessitate treatment approaches tailored to the characteristics of each genetic condition. Although genetic testing, diagnosis, and treatment for psychiatric disorders remain largely unestablished, clinical implementation of genomic medicine has begun. For example, array comparative genomic hybridization (array CGH) for diagnosing 22q11.2 deletion syndrome and 3q29 deletion syndrome is now covered by health insurance in Japan. Concurrently, comprehensive assessment and support for psychological and social distress in genetic counseling remain under development, underscoring the need to build psychiatrists' capacity and establish collaborative care systems with other specialties. In genomic medicine, literacy extends beyond knowledge acquisition to include the ability to apply genomic insights to patient care and treatment planning. Psychiatrists also bear responsibility of addressing ethical, legal, and social issues (ELSI) arising from genomic medicine. Providing appropriate support requires sensitivity to the psychological burden of genetic testing results, awareness of potential risks of genetic discrimination, and empathic engagement with patients' concerns and uncertainties.

Authors' abstract

Keywords genomic medicine, genetic disorder, genetic counseling, ELSI, healthcare transition