

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10266

研究課題名（和文）ドパミン過感受性精神病と耐容性不良群に着目した治療抵抗性統合失調症の病態解析

研究課題名（英文）Analysis of treatment-resistant schizophrenia focusing on dopamine supersensitivity psychosis and type of intolerance to antipsychotics

研究代表者

金原 信久（Kanahara, Nobuhisa）

千葉大学・社会精神保健教育研究センター・講師

研究者番号：70507350

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：治療抵抗性統合失調症のドパミン過感受性精神病（DSP）と遅発性ジストニアの病態を検証した。前者に対し頭部CT画像を用いた縦断的解析を実施し、進行性の脳萎縮に抗精神病薬用量が関与する可能性を見出した。また再発（リバウンド精神病）時に、初発エピソード患者とは異なり血中HVAの亢進が生じていないことを見出した。遅発性ジストニア患者3名を対象にExome解析の実施でZNF806とSART3遺伝子上に稀な変異を発見したが、さらに16名の患者で追試したところこれらの存在は否定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DSPを対象とした研究では、頭部画像や血液中マーカーでの検証を通じ、確たる知見まで得られてこなかった統合失調症の病態に、DSPの視点を加味することで、より明確な知見を与える可能性が示唆されることとなった。抗精神病薬治療の影響によるDSPは統合失調症患者の長期予後にも強い影響を及ぼす可能性を示すものである。遅発性ジストニア研究では原因遺伝子にまで到達は出来ていないが、本病態において遺伝的背景を有する可能性は依然としてあり、今後研究の継続が必要であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The present study explored the etiology of treatment-resistant schizophrenia (TRS), focusing particularly on dopamine supersensitivity psychosis (DSP) and tardive dystonia. (1) The longitudinal brain CT study for schizophrenia patients revealed that the progressive volume reduction could be related to the accumulated dosages of antipsychotics. (2) Under relapse episode due to rebound psychosis, the increase in turnover of monoamine (HVA) did not occur in patients with DSP, which differed from hyper-release of HVA in patients with first episode psychosis. (3) The exome sequencing for the three patients with severe tardive dystonia identified the novel rare variants on ZNF806 and SART3. But the subsequent association study for other 16 patients failed to confirm these genes' involvement in dystonia. These findings suggest that patients with TRS are heterogeneous and further studies are needed to identify useful biological markers for each subtype in TRS.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 治療抵抗性 抗精神病薬 モノアミン ジストニア 遺伝子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は生涯有病率約 1%である代表的な精神病性障害であり、その多くが前青年期に発病する。治療は長期に渡る抗精神病薬での薬物療法が一般的であるが、これが十分に奏効しない「治療抵抗性」症例は患者全体の 3~5 割程度とされる。クロザピンはこの治療抵抗性症例に有効性が確立された唯一の薬剤であり、我が国でも 2009 年より導入された。しかしその適応ある数多くの患者でも導入させておらず、その普及は不十分な状況にある。結果的に多剤大量療法が継続されている患者も依然多いと推定される。

通常の抗精神病薬が十分に奏効しない治療抵抗性統合失調症の病態も完全には解明されていない。治療抵抗性統合失調症患者の症候や経過は幾つかのパターンがあることから、近年これらの患者も異種性の高い集団と考えられつつある。

我々は 2010 年以降治療抵抗性患者を対象に臨床研究を重ね、その中でもドパミン過感受性精神病(多剤大量の抗精神病薬治療によって病状が不安定化あるいは遅発性ジスキネジアが出現するタイプ)に着目してきた。ドパミン過感受性精神病は治療抵抗性患者の約 7 割の者が経験し、これは 15 倍のオッズ比で治療抵抗化する[Suzuki ら, 2015; Yamanaka ら, 2016]。ドパミン過感受性精神病的背景として抗精神病薬投与による長期間のドパミン D2 受容体の過剰遮断による代償的な受容体増加が推定される[Iyo ら, 2013]。このことから長半減期かつ安定した遮断をもたらす薬剤は同タイプの患者には有効である可能性があり、実際に非定型抗精神病薬持効性注射剤による治療は大きな効果が得られる[Kimura ら, 2014; 2016]。すなわちドパミン過感受性精神病を有する患者は治療抵抗性統合失調症の一群であると同時に、クロザピンによらずとも適切な抗精神病薬の使用によって改善する可能性がある。

またいずれの抗精神病薬でも錐体外路症状が顕著で残存・固定してしまう耐容性不良者も、治療抵抗性統合失調症に分類される。中でも遅発性ジストニア是最難治の錐体外路症状である。クロザピンの有効性も低く、他の治療法(ボツリヌス毒素筋注療法・深部脳刺激療法)へのアクセスは限られており、長期間放置されることの多い深刻な問題である。

今回我々はこれら 2 つのサブタイプに対して、これまでの先行研究で信頼度の高い知見を各タイプに絞って検証することで、各病態に迫る知見が得られるのではないかと考えた。一般的に統合失調症患者の進行性脳萎縮の報告がなされているが、いかなる病型や症状が特に進行性脳萎縮に最も関係するかは見出されておらず謎である。ドパミン過感受性精神病を有する統合失調症患者は頻回再発・高い重篤度などの病状不安定性、またジスキネジアを特徴とする群であり、他の患者に比し脳萎縮が経過と共により大きくなる可能性があると考えられる。また近年遺伝性ジストニアの遺伝子に関する研究が飛躍的に進展した。現在まで臨床的に 27 タイプの遺伝性ジストニアが見出され、それぞれの原因遺伝子が報告されている。そしてその多くがドパミン伝達への関与が示唆されている。ここで我々は遺伝性ジストニアの知見をそのまま耐容性不良患者に当て嵌めて検証することとした。

### 2. 研究の目的

#### (1) ドパミン過感受性精神病患者に対する研究

抗精神病薬の長期・大量療法によってドパミン過感受性精神病が惹起されることから、頭部 CT 画像を用いて、抗精神病薬の積算用量による脳萎縮への影響を縦断的に検証する。またドパミン過感受性精神病が既に形成された患者における再発(リバウンド精神病エピソード)に対して抗精神病薬の奏効性が低いことに関して、モノアミン代謝の観点から検証する。

#### (2) 遅発性ジストニア患者に対する研究

重篤な遅発性ジストニアを有する少数の患者を対象に、エクソーム解析を実施し、遺伝子ジストニアで見出されている遺伝子多型の関連の検証と、稀な遺伝子変異の探索と実施する。さらに別の遅発性ジストニア患者群で遺伝子関連解析を実施する。

### 3. 研究の方法

いずれの研究も千葉大学大学院医学研究院の倫理審査部会にて承認を得て、被験者から文書にて同意(1のCT画像研究は一部オプトアウトによる)を得て実施している。

#### (1) ドパミン過感受性精神病患者に対する研究

頭部 CT 画像を用いた抗精神病薬治療と脳萎縮との関連に関する研究

- ・研究実施機関に保管されている頭部 CT 画像 76 名の患者(合計 168 回撮像)を使用した。
- ・画像フィルムをレーザーフィルムデジタイザー 2905M と ArrayAOC により DICOM 電子化処理を実施した。この過程はデジメット[和歌山県和歌山市]に外注した。
- ・画像解析ソフトウェア Analyzer12.0[Analyze Direct, Mayo Clinic]の半自動マニュアルトレス機能を用いて解析を実施した。具体的には両側の側脳室が明確に確認可能なスライスレベルの画像から 3 スライス特定させる。各画像から頭蓋骨内面積と脳室面積・脳溝面積を算出させ

る。「萎縮率」として、(脳室ピクセル数+脳溝ピクセル数)/頭蓋骨内ピクセル数にて算出した。

ドパミン過感受性精神病患者に対する血中モノアミン代謝回転に関する検証

- ・再発エピソードを経験した慢性期患者(23名:このうちリバウンド精神病エピソードが18名)と初発精神病エピソードの患者(6名)から同意のもと協力を得た。
- ・再発エピソードに対しては、同意取得後の採血をベースラインとし、2週間・4週後に、初発エピソードに対しては、ベースラインと2週後に末梢血採血を行った。
- ・治療に関しては主治医の裁量にて通常の診療として実施された。
- ・homovanillic acid (HVA)と3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)を高速液体クロマトグラフィーで測定した。

(2) 遅発性ジストニア患者に対する研究：原因遺伝子探索

・3名の患者に対する Exome 解析

抗精神病薬治療中に遅発性ジストニアが出現し、難治な経過を辿っている男性患者3名に同意のもと抹消血液の提供を受け、DNAを抽出した。タカラバイオ[滋賀県草津市]に外注し、HiSeq2500[Life Technologies]によりリード長100bp、ペアエンド解析によるエクソームシーケンスを実施した(3名の平均カバー率60.79-68.87%)。得られたリードをBWA-MEMアライメントアルゴリズムでマッピングした。さらに注釈情報が付加された。この中から3名の患者に共通する変異をいう条件で検索と検証を行った。

・別の16名に対する ZNF806 と SART3 の関連研究

上の Exome 解析にて得られた ZNF806 と SART3 上の稀な変異を対象に TaqMan 法で、新たに16名の遅発性ジストニア患者と96名の健常者の遺伝子型判定を実施した。

#### 4. 研究成果

(1) ドパミン過感受性精神病患者に対する研究

頭部 CT 画像を用いた抗精神病薬治療と脳萎縮との関連に関する研究

複数回撮像した38名(合計122回撮像;撮像間隔平均2322.2日)を解析したところ、3スライス平均で14.0~17.0%の進行性萎縮を認めた。現在これらの患者の薬物療法で用いられた抗精神病薬の累積用量の算出を実施しているところであり、累積用量が進行性萎縮に与える影響度に関して、明確な結果は得られていない。

ドパミン過感受性精神病患者に対する血中モノアミン代謝回転に関する検証

ベースラインの HVA・MHPG とともに両群間で濃度差は無かった。慢性期群ではベースラインから2週、また4週の経過中に HVA・MHPG とともに濃度変化は観察されなかった。この結果はリバウンド精神病としての再発(18名)に絞っても同様であった。一方で初発エピソード群では MHPG ではベースラインから2週までに濃度変化は認めなかったが、HVA は低下傾向(p=0.100)が観察された。

続いて全患者(29名)治療による反応者(18名: PANSS の改善度>20%で判定)と非反応者(11名)に分け解析したところ、反応者・非反応者間で HVA・MHPG 濃度に差はなく、また2週ないし4週までの経過で HVA・MHPG とともに濃度変化を認めなかった。

(2) 遅発性ジストニア患者における遺伝子探索：原因遺伝子探索

3名の結果に関して、エクソン領域とスプライス領域上における変異を対象に検索をかけた。

1次性ジストニアで報告の多い TOR1A、GCH1、TH、THAP1、SGCH 上に3名に共通する有力な変異箇所は認められなかった。同様に DRD1 と DRD2 においても認めなかった。MAF<0.01の稀な変異に絞って検索したところ、ZNF806 の Exon1 のおよそ600bpの長さの範囲に合計15か所の変異(うち4か所のみ MAF データありで、<0.0001)と SART3 の Exon15 上に rs2287546 が3名に共通する変異として抽出された。Sanger 法にて両者は確認された。

続いて ZNF806 と SART3 上の変異に関して関連研究(遅発性ジストニア16名;健常者96名)を実施した。ZNF806 上で見出された15か所のうち最も3'側にある rs4953961 に関しては全ての被験者にてヘテロ接合であり、そもそも稀な変異とは言えない結果であった。また SART3 上の rs2287546 については統計学的に両群間で差を認めなかった。Exome 解析で見出された ZNF806 上15か所の変異を BLAT で検索したところ、配列の相同性が高い他の遺伝子領域が幾つかヒットした。そのうちのひとつである偽遺伝子は ZNF806 の比較領域と97.9%の塩基で一致しており、塩基の異なった2.1%の配列は Exome 解析で見出された15か所と完全に一致していた。このことから Exome 解析の結果は、これらの相同性の高い他領域の配列を ZNF806 の配列として判定した alignment エラーに基づくものと推定された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kanahara N, Nakata Y, Iyo M.	4. 巻 30
2. 論文標題 A Preliminary Exome Sequence in Three Patients With Tardive Dystonia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatr Genet	6. 最初と最後の頁 57-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/YPG.0000000000000248	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takase M, Kimura H, Kanahara N, Nakata Y, Iyo M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Plasma Monoamines Change Under Dopamine Supersensitivity Psychosis in Patients With Schizophrenia: A Comparison With First-Episode Psychosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Psychopharmacol	6. 最初と最後の頁 540-547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0269881119900982	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kanahara N, Yoshimura K, Nakamura M, Oda Y, Watanabe M, Iyo M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Metabolism of risperidone by CYP2D6 and the presence of drug-induced dopamine supersensitivity psychosis in patients with schizophrenia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Clin Psychopharmacol	6. 最初と最後の頁 124-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/YIC.0000000000000257	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kanahara N, Yamanaka H, Suzuki T, Takase M, Iyo M.	4. 巻 18
2. 論文標題 First-episode psychosis in treatment-resistant schizophrenia: a cross-sectional study of a long-term follow-up cohort.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Psychiatry	6. 最初と最後の頁 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12888-018-1853-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanahara N, Hirabayashi M, Mamada T, Nishimoto M, Iyo M.	4. 巻 202
2. 論文標題 Combination therapy of electroconvulsive therapy and aripiprazole for dopamine supersensitivity psychosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Schizophr Res	6. 最初と最後の頁 398-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2018.06.038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金原信久、伊豫雅臣	4. 巻 47増刊号
2. 論文標題 抗精神病薬持続性注射剤導入の工夫	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 73-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takase M, Kanahara N, Oda Y, Niitsu T, Watanabe H, Iyo M.	4. 巻 190
2. 論文標題 The impacts of dopamine D2 receptor polymorphism and antipsychotic dosage on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 182-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2017.03.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, Peretti CS, Kanahara N, Takase M, Iyo M.	4. 巻 86(4)
2. 論文標題 Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychotherapy and Psychosomatics	6. 最初と最後の頁 189-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000477313	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakata Y, Kanahara N, Iyo M.	4. 巻 234(20)
2. 論文標題 Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: Concepts and implications in clinical practice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 1511-1518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0269881117728428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金原信久、伊豫雅臣	4. 巻 32(3)
2. 論文標題 統合失調症とドパミン過感受性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 227-233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 仲田祐介、金原信久、伊豫雅臣	4. 巻 21(10)
2. 論文標題 治療抵抗性統合失調症患者に対するドパミン過感受性を考慮した長半減期型非定型抗精神病薬の効果検証：千葉大学精神科における後方視調査	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床精神薬理	6. 最初と最後の頁 1391-1402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金原信久、仲田祐介、伊豫雅臣
2. 発表標題 遅発性ジストニアの遺伝子探索
3. 学会等名 千葉大学精神医学教室同門会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金原信久
2. 発表標題 治療抵抗性統合失調症の病態と治療戦略
3. 学会等名 第27回日本精神科救急学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山中浩嗣、金原信久、深見悟郎、伊豫雅臣
2. 発表標題 古い頭部CT画像を用いた統合失調症患者の縦断的体積推移の検証
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金原信久
2. 発表標題 治療抵抗性統合失調症におけるドーパミン過感受性精神病について
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金原信久
2. 発表標題 ドーパミン過感受性精神病を念頭にいった難治性・難治化統合失調症患者への薬物療法の考察
3. 学会等名 第26回日本精神科救急学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金原信久、仲田祐介、伊豫雅臣
2. 発表標題 治療抵抗性統合失調症患者のExome解析：予備的検討
3. 学会等名 千葉大学精神医学教室同門会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金原信久、伊豫雅臣
2. 発表標題 ドパミン過感受性精神病と治療抵抗性統合失調症：疫学・病態・薬物療法
3. 学会等名 第113回日本精神神経学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金原信久、山中浩嗣、鈴木智崇、高瀬正幸、伊豫雅臣
2. 発表標題 治療抵抗性統合失調症患者における初発精神病エピソード「期間」の検討
3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金原信久、伊豫雅臣
2. 発表標題 Exome解析による遅発性ジストニアの遺伝子探索
3. 学会等名 千葉大学精神医学教室同門会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	山中 浩嗣  (Yamanaka Koji)		