

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：障害者対策総合研究開発事業

Research and Development Grants for Comprehensive Research for Persons with Disabilities

研究開発課題名：治療抵抗性統合失調症の治療手順の開発と iPS 細胞を用いた創薬研究

Development of treatment guideline of treatment-resistant schizophrenia and its iPS cell-based drug discovery research

研究開発担当者 千葉大学大学院医学研究院 精神医学 教授 伊豫 雅臣

所属 役職 氏名： Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of Psychiatry, Professor, Masaomi Iyo

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 統合失調症 (TRS) の治療手順の作成と検証に関する研究、TRS 治療薬開発

開発課題名： Development of treatment guideline of treatment-resistant schizophrenia, iPS cell-based drug discovery research

研究開発分担者 千葉大学大学院医学研究院 精神医学 教授 伊豫 雅臣

所属 役職 氏名： Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of Psychiatry, Professor, Masaomi Iyo

分担研究 iPS 細胞の樹立、評価、神経細胞への分化

開発課題名： Establishment of iPS cells and evaluation their qualities, and differentiation of them into neurons

研究開発分担者 理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー 吉川武男

所属 役職 氏名： RIKEN Brain Science Institute, Team Leader, Takeo Yoshikawa

分担研究 TRS 治療薬の開発：ドパミン系からの iPS 細胞由来神経細胞の制御
 開発課題名： Development of therapeutic drugs for TRS: dopaminergic control of iPS-derived neurons
 研究開発分担者 学校法人久留米大学 医学部薬理学講座 教授 西 昭徳
 所属 役職 氏名： Department of Pharmacology Kurume University School of Medicine, Professor, Akinori Nishi
 研究開発分担者 学校法人久留米大学 医学部薬理学講座 講師 外角 直樹
 所属 役職 氏名： Department of Pharmacology Kurume University School of Medicine, Lecturer, Naoki Togawa

分担研究 治療抵抗性統合失調症患者に対する治療法別有効性検証を目的とする後方視研究と前向き観察試験
 開発課題名： The retrospective and prospective studies to compare the effectiveness and prognosis among several treatment options for treatment-resistant schizophrenia
 研究開発分担者 千葉大学社会精神保健教育研究センター・治療社会復帰支援研究部門 講師 金原信久
 所属 役職 氏名： Division of Treatment and Rehabilitation, Chiba University Center for Forensic Mental Health, Lecturer, Nobuhisa Kanahara

II. 成果の概要（総括研究報告）

千葉大学医学部附属病院精神神経科にて 2012 年 4 月-2014 年 9 月に治療を受けた治療抵抗性統合失調症（TRS）患者 28 名につき、同意を得てその治療経過と予後を後方視的に調査した。その結果 clozapine 治療が導入された 15 名については全員が GAF 評点で 41 点を超え、TRS の定義から脱していた。この中にはドパミン過感受性精神病（DSP）13 例、非 DSP 2 例が含まれていた。一方で、13 例がドパミン過感受性精神病（DSP）治療（今回は持効性注射薬）を受け、9 例（64%）は GAF 評点 41 点を超えていた。特に DSP と診断された 12 例では 9 例（75%）が GAF 評点 41 点を超えていた。しかし deficit 症候群を呈する患者が 1 例いたが、LAI での改善効果は乏しかった。すなわち、TRS であっても特に DSP による TRS であれば DSP 治療で改善することが示唆された。この結果をもとに、多施設共同前向き観察試験の開始したところである。そこでは clozapine、LAI、内服長半減期型薬剤、ドパミン部分作動薬、電気痙攣療法の 5 つの治療オプション別に効果を比較検証する予定である。

4 人の TRS 患者から血液を採取し、理化学研究所にて現在まで 3 例について iPS 細胞を樹立し、ドパミン神経細胞に分化した。千葉大学及び久留米大学ではドパミン神経細胞の培養と解析システムの構築を行った。今後、理化学研究所より千葉大学と久留米大外にドパミン神経細胞を送付して機能解析を行う。

In the development of the guideline, we performed the retrospective and prospective studies to compare the effectiveness among several treatment options for treatment-resistant schizophrenia. In the retrospective study, we investigated the effectiveness of long-acting risperidone or paliperidone and clozapine on the 30 patients with TRS who were treated in Chiba University Hospital from April, 2012 to September, 2014. Eleven patients received clozapine and their significantly improved their GAF scores (Global Assessment of Functioning Scale) before the clozapine introduction. Six patients with TRS and dopamine supersensitivity psychosis (DSP) who received LAIs also showed a significant improvement in GAF, comparable to those treated by clozapine, whereas the patients with TRS and deficit syndrome showed no response to the LAIs. Taking these results, we have started a multicenter prospective observational study. We will recruit 500 patients with TRS from 10 hospitals until March, 2018.

Dopaminergic cells have been derived from iPS cells of patients with TRS by Yoshikawa and his colleagues and sent to Chiba University and Kurume University. Nishi and Iyo have prepared to the cell culture and analysis system in order to investigate dopaminergic and glutamatergic functions in the cells at Kurume University and Chiba University, respectively.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3件、国際誌 9件）

1. 伊豫 雅臣. [改訂版]精神科・わたしの診療手順】(第3章)統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群 治療抵抗性の統合失調症. 臨床精神医学. 2016, 45 巻増刊号, 113-116.
2. 金原 信久, 伊豫 雅臣. 【統合失調症のベストプラクティス】(第II部)各論 薬物療法の進歩と課題 ドパミン過感受性精神病 概念と治療アプローチ. 精神科治療学, 2016. 31 巻増刊, 127-131.
3. 高瀬 正幸, 金原 信久, 伊豫 雅臣. 【向精神薬の初期用量・最大用量・維持用量】第2世代抗精神病薬持効性注射剤の用量設定および病状変化への急性対応, ドパミン感受性を考慮した検討の重要性. 臨床精神薬理. 2016, 19(5), 585-595.
4. Takase M, Kanahara N, Oda Y, Niitsu T, Watanabe H, Iyo M. The impacts of dopamine D2 receptor polymorphism and antipsychotic dosage on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia. Schizophrenia Research. 2017 Mar 8. S0920-9964(17)30136-6.
5. Tadokoro S, Nonomura N, Kanahara N, Hashimoto K, Iyo M. Reduction of Severity of Recurrent Psychotic Episode by Sustained Treatment with Aripiprazole in a Schizophrenic Patient with Dopamine Supersensitivity: A Case Report. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2017 Feb 28;15(1):79-81.
6. Nakata Y, Kanahara N, Kimura H, Watanabe H, Iyo M. Efficacy of clozapine on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia. International Clinical Psychopharmacology. 2017 May;32(3):169-173.

7. Tachibana M, Niitsu T, Watanabe M, Hashimoto T, Kanahara N, Ishikawa M, Iyo M. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: A retrospective analysis. Asian Journal of Psychiatry. 2016 Dec;24:28-32.
8. Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K, Ino H, Yoshimura K, Yamanaka H, Suzuki T, Komatsu H, Watanabe H, Shimizu E, Iyo M. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. Journal of Psychopharmacology. 2016 Aug;30(8):795-802.
9. Kimura H, Kanahara N, Takase M, Yoshida T, Watanabe H, Iyo M. A randomized, sham-controlled study of high frequency rTMS for auditory hallucination in schizophrenia. Psychiatry Research. 2016 Jul 30;241:190-4.
10. Kanahara N, Kimura H, Iyo M. Reply to "concern over your recent paper on risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia". Schizophrenia Research. 2016 May;173(1-2):118. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.004. Epub 2016 Mar 9. No abstract available.
11. Toyoshima M, Akamatsu W, Okada Y, Ohnishi T, Balan S, Hisano Y, Iwayama Y, Toyota T, Matsumoto T, Itasaka N, Sugiyama S, Tanaka M, Yano M, Dean B, Okano H, Yoshikawa T: Schizophrenia patient-derived induced pluripotent stem cells exhibit changes in neurogenic and gliogenic competences. Translational Psychiatry 6: e934, 2016.
12. Balan S, Yamada K, Iwayama Y, Hashimoto T, Toyota T, Shimamoto C, Maekawa M, Takagai S, Wakuda T, Kamenno Y, Kurita D, Yamada K, Kikuchi M, Hashimoto T, Kanahara N, Yoshikawa T: Comprehensive association analysis of 27 genes from the GABAergic system in Japanese individuals affected with schizophrenia. Schizophrenia Research doi: 10.1016/j.schres.2017.01.003. [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Systematic analysis of genetic variations: Newly proposed microchip-like approach for genomic association studies to understand dopamine actions in schizophrenia, 口頭, 大石賢吾、金原信久、仲田祐介、高瀬正幸、小田靖典、佐藤泰憲、伊豫雅臣, 第43回日本脳科学学会, 中国西安市, 2016/11/11-12, 国外.
2. Glutamatergic dysfunction in a rat model of dopamine supersensitivity psychosis, 口頭, 小田靖典、藤田有子、大石賢吾、新津富央、金原信久、白山幸彦、橋本謙二、伊豫雅臣, 第43回日本脳科学学会, 中国西安市, 2016/11/11-12, 国外.
3. Efficacy of clozapine on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: a possible mechanism of reducing dopamine supersensitivity, 口頭, 仲田祐介, 金原信久, 伊豫雅臣, 第43回日本脳科学学会, 中国西安市, 2016/11/11-12, 国外.

4. ドパミン過感受性精神病を有する治療抵抗性統合失調症患者に対するリスペリドン持効性注射剤の有効性の検証：多施設共同前向き観察試験、ポスター、金原信久、木村大、佐々木剛、小松尚也、石毛稔、宗岡克政、稲生英俊、吉村政之、山中浩嗣、鈴木智崇、小松英樹、渡邊博幸、清水栄司、伊豫雅臣、第 26 回日本臨床精神神経薬理学会、2016/11/17-18、国内。
5. 治療抵抗性統合失調症：経過・病像から見立てた薬物療法、口頭、金原信久、山中浩嗣、伊豫雅臣、第 24 回日本精神科救急学会、福岡県久留米市、2016/10/7-8、国内
6. 日本における治療抵抗性統合失調症治療、口頭、伊豫雅臣、ランチョンセミナー、第 46 回日本神経精神薬理学会年会、韓国ソウル、2016/7/2、国外。
7. 統合失調症におけるドパミン過感受性精神病の病態と治療、シンポジウム 2 精神疾患の病態検索とそれにもとづく治療の効果、口頭、伊豫雅臣、第 112 回日本精神神経学会総会、千葉県千葉市、2016/6/2、国内。
8. 統合失調症患者由来神経幹細胞における分化異常の分子病態、口頭、豊島学、赤松和土、岡田洋平、大西哲生、田中元雅、岡野栄之、吉川武男、第 46 回日本神経精神薬理学会年会、2016/7/2、国外（ソウル）。
9. 患者由来の iPS 細胞を用いた神経発達障害に関わる miRNA の分子病態の解明、ポスター、豊島学、赤松和土、岡田洋平、大西哲生、岡野栄之、吉川武男、第 12 回日本統合失調症学会、2017/3/24、国内。
10. 22q11 欠失をもつ統合失調症の iPS 細胞解析、口頭、吉川武男、第 1 2 回日本統合失調症学会シンポジウム「心と身体を結ぶー統合失調症の回復を助ける研究とは」、2017/3/23、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 治療抵抗性統合失調症について、伊豫雅臣、千葉家連講演会、千葉市民会館、2017/2/4、国内。
2. 子どもの体と心を健やかに育てる大人の対応、伊豫雅臣、こころの健康づくり講演会、千葉県山武市横芝光町健康づくりセンター、2016/12/18、国内。
3. これからの統合失調症治療、伊豫雅臣、精神保健指定医研修会、東京、2016/10/28、国内。