

〔招待講演〕

治療抵抗性統合失調症の病態解明と治療法の開発

千葉大学大学院医学研究院精神医学 教授 伊 豫 雅 臣

統合失調症は有病率1%弱で主に思春期から青年期に発症し、慢性の経過を辿るとされている。症状は幻覚、妄想、興奮などの陽性症状、感情平板化、意欲喪失、自閉などの陰性症状、記憶、学習、注意および実行機能の障害などの認知機能障害である。ドパミンD2受容体(D2R)遮断薬である抗精神病薬は陽性症状の改善に有効であり、再発予防にも有効であることから第一選択薬として世界的に使用されている。しかし、抗精神病薬に反応しない治療抵抗性(難治性)統合失調症(TRS)も30%程度存在する。

統合失調症は19世紀後半にドイツのE. Kraepelinが複数の精神疾患を早発性痴呆として分類したことから始まり、以降、様々な病因研究がなされてきたが、病因は解明されていない。我々は2010年に統合失調症の病態解明及び生物学的マーカー、薬剤開発に向けた研究を始めた。現在まで統合失調症の候補遺伝子や病因が確立されていないのは統合失調症は異質性が高いためと考えている。そこで我々はTRSは異質性が低く、また研究ニーズも高いと考えてTRSを対象とすることとした。

我々はまずTRSの臨床分類について考察した。TRSは少なくとも病初期から抗精神病薬に反応しない群と初期には反応するが徐々に治療抵抗化する群に分類されると考えた。後者の一部は1978年にカナダMcGill大学のGuy Chouinard博士らが抗精神病薬の長期投与により生じたドパミン過感受性精神病(DSP)と報告したが、必ずしも世界的には受け入れられてはいなかった。我々はラットを対象にハロペリドールとD2R部分アゴニストであるアリピプラゾールの長期投与によるD2Rの過感受性の形成及び行動学的な過感受性の形成について調べた。その結果、ハロペリドールはD2R密度を上昇させ、行動学的過感受性も

形成するのに対し、アリピプラゾールは過感受性を形成せず、ハロペリドールで形成された過感受性を改善させることを見出した。この結果を受け、我々はDSPの機序及び予防法・治療法について仮説を提唱した(Iyo et al., 2013)。この仮説に基づいて我々が提唱するDSPの治療法を複数の臨床研究で証明するとともに疫学的研究も行っている。

また、我々はDSPの生物学的マーカー開発と病態解明のためにDSPへの脆弱性に関する遺伝子多型研究を行った。ここでは遺伝子多型セットという考え方を独自に導入し、DSPになりやすい遺伝子多型セットとなり難いセットではオッズ比が4~10であることを見出した。さらに遺伝子多型セットからDSPになりやすいドパミン神経伝達が明らかとなったため、今後新しい統合失調症治療薬の開発の方向性が示されたと考える。我々は抗精神病薬によるDSPが形成されるとTRSになるオッズ比が14.9であることを見出している。また我々はDSP形成の予防法を提唱している。これらから、この遺伝子多型セットを生物学的マーカーとして使用することによりDSPの予防が可能となり、統合失調症患者の予後を大きく改善すると考えられる。

現在、TRSの中の非DSP群の臨床的特徴を調べるとともに、GWASを用いた統合失調症の候補遺伝子の研究を計画している。また、TRS患者のiPS細胞を用いた病態解明と創薬に関する研究を開始している。ところで統合失調症研究の世界的権威であるロンドン大学精神医学研究所のRobin Murray博士が昨年からTRSには2型あり、その1型がDSPと提唱し始めており、我々の考えを支持し始めている。今後、TRSならびにDSP研究が世界的に展開されると考えられる。