

## 慢性統合失調症患者における病的多飲に対する COMT Val108/158Met 遺伝子型の影響

### Effect of COMT Val108/158Met genotype on risk for polydipsia in chronic patients with schizophrenia

山田 健治<sup>1</sup>、新開 隆弘<sup>1</sup>、陳 心怡<sup>2</sup>、宇都宮健輔<sup>1,3</sup>、中村 純<sup>1</sup>

1 産業医科大学精神医学教室

2 国立台湾大学

3 東芝ヒューマンアセットサービス

[NeuroMolecular Medicine 2014. 16. 2. 398-404]

【目的】統合失調症において病的多飲はしばしば認められ、ときに重篤な状態に至る事もある。病的多飲の原因はいまだに不明で、有効な治療法も確立されていない。動物実験では、視床下部におけるドパミン神経伝達が飲水行動をコントロールしている事が示されている。一方、統合失調症の病的多飲には家族集積性が認められ、遺伝的要因の関与が報告されている。カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)は、ドパミンを分解する酵素の一つであり、COMT 遺伝子には、酵素活性が大きく変わる Val108/158Met 多型がある。本研究は、統合失調症患者における病的多飲と COMT Val108/158Met 遺伝子型との関連を調べ、統合失調症患者における病的多飲の病態解明やリスク予測についての検討を行った。

【方法】330 名の慢性統合失調症患者を対象に行った(病的多飲あり群: 83 名、なし群: 247 名)。TaqMan PCR 法で COMT Val108/158Met 遺伝子型を同定し、病的多飲については、病棟スタッフによる多飲行動の観察および定期検査における Na 値により評価した。病的多飲あり/なしの二群間で遺伝子型、遺伝子頻度をカイ二乗検定で比較し、関連しうる交絡因子と共に回帰分析を行い、どの因子がより病的多飲に影響するのかを検討した。

【結果】COMT Val108/158Met 遺伝子多型と病的多飲に有意な関連を認めた(遺伝子型:  $X^2 = 13.0$ , d.f. = 2,  $p = 0.001$ ; 遺伝子頻度:  $X^2 = 7.50$ , d.f. = 1,  $p = 0.006$ )。病的多飲群では、COMT 酵素活性が低い遺伝子型 (Val/Met + Met/Met) に比べ、酵素活性が高い遺伝子型 (Val/Val) の頻度が有意に高かった(オッズ比 = 2.46)。この関連は、交絡因子(性、年齢、発症年齢、抗精神病薬の投与量、喫煙の有無)で補正しても有意であった。【考察】今回の結果から、COMT Val108/158Met 遺伝子型は統合失調症患者における病的多飲の脆弱性に寄与している可能性があると考えられた。機序として考えうるのは、COMT の酵素活性が高いとシナプス間・におけるドパミン濃度が低下する。ドパミン濃度の低下は抗精神病薬の D2block 作用により増加していたドパミン受容体密度をさらに増加させ、ドパミンへの過敏性を促進することで、飲水行動を惹起していると考えられる。さらに COMT の酵素活性が高い統合失調症患者では、前頭皮質におけるドパミン濃度を低下させ、認知機能障害を悪化させるという報告があり、認知機能障害の悪化は、飲水行動への自制をなくし、病的多飲に陥る可能性が考えられた。本研究の限界として、本研究は対象数が少なく、今後、さらなる症例数の検討が必要であると考えられた。