

ドパミン関連遺伝子多型は覚せい剤精神病の治療予後の予測因子となる

氏家 寛¹⁾、勝 強志¹⁾、野村 晃¹⁾、稲田俊也²⁾、原野睦生³⁾、小宮山徳太郎⁴⁾、山田光彦⁵⁾、関根吉統⁶⁾、曾良一郎⁷⁾、伊豫雅臣⁸⁾、尾崎紀夫⁹⁾

1) 岡山大学大学院精神神経病態、2)名古屋大学、3) 久留米大学、4) 国立武蔵病院、5) 昭和大学附属烏山病院、6) 浜松医科大学、7)東北大学、8) 千葉大学、9) 藤田保健衛生大学

薬物依存や薬物誘発性精神病の発症には薬理効果、社会環境因子、ホスト因子の3つが複合的に関わっている。ホスト因子としては性別、年齢、教育歴などに加え、素因が重要と言われている。Kendlerらの双子研究から薬物依存が重症になるほど遺伝要因が強くなることが指摘されている。本邦で最も乱用されている覚せい剤(メタンフェタミン)は精神刺激薬に属するが、これの遺伝要因は非常に強く、推定遺伝率は70%強というデータもある。そこで、覚せい剤精神病患者のドパミン関連遺伝子の多型解析を、Japanese Genetic Initiatives for Drug Abuse (JGIDA) の多施設共同研究にて行い、遺伝子要因の解明、特に臨床症状や予後との相関研究を行った。

[対象と方法] 対象は169名の覚せい剤使用者で、うち依存症が153名、精神病合併者が140名である。診断以外に、覚せい剤初回使用年齢、初回使用から精神病発現までの潜時、治療後の精神病の予後、覚せい剤以外の多剤乱用の有無とその種類、いわゆるフラッシュバックの有無も調査した。対照は年齢、性別、出身地を一致させた210名である。本研究は各施設の倫理委員会の承認を受け、被検者から書面での同意を得て行った。解析対象遺伝子には覚せい剤の一次作用部位である dopamine transporter をコードする DAT1 遺伝子、薬理効果発現に重要である dopamine 2-like 受容体をコードする DRD2、DRD3、DRD4 遺伝子を選び、PCR-RFLP 法およびシーケンシング法にて解析した。

[結果] DAT1 遺伝子では4つの多型を解析したが、そのうちの3'非翻訳領域 VNTR 多型の9リピート以下のアレルは精神病の強い遷延因子(治療後精神病が1ヶ月以上遷延する)であり、オッズ比4.24倍と非常に強いものであった。DRD2 遺伝子の

TaqIA の A1/A1 遺伝型を有する場合は精神病発症までの潜時の短縮、精神病の遷延、フラッシュバックの合併においてすべて防禦因子であり(オッズ比はそれぞれ 0.49、0.29、0.21 倍)、一方、-141 Ins/Del 多型の Del アレルは精神病発症までの潜時短縮の強い危険因子(オッズ比 5.34 倍)であった。DRD2 遺伝子の Ser311Cys 多型(日本人統合失調症の危険因子であることが報告されている)、DRD3 の Ser9Gly 多型(白人での統合失調症の弱い危険因子)、Novelty seeking に関わり、ヘロイン依存との相関が報告されているとされる DRD4 遺伝子の -521C>T 多型、48bp の VNTR 多型は覚せい剤精神病、およびその臨床特性との相関は示さなかった。

[まとめ] 今回、検討した多型の多くは機能性、すなわち転写率や蛋白翻訳に影響を与えるものである。DAT1 遺伝子の VNTR 多型は、ヒトでの PET 研究において 9 リピートは 10 リピートより dopamine transporter 密度が少ないという報告、死後脳での mRNA の発現量でも同様の報告、更に in vitro での検討では 7 および 9 リピートは 10 および 11 リピートより転写率が低いという報告がある。DRD2 遺伝子については TaqIA の A1 アレルは D2 受容体の発現が減少することは画像、電気生理の多くの研究で一致している。-141Ins/Del 多型では、当初、Del アレルは in vitro の系で転写率が約半分になると報告されていたが、PET を用いたヒトでの in vivo 研究では Del アレルを有する個人は D2 受容体密度が多いと報告されている。これらの多型の生理作用と今回の結果を合わせて考えると、D2 受容体密度が増加するアレル、dopamine transporter が減少するアレルは予後の悪い危険因子であり、覚せい剤使用から 3 年以内に精神病が発現する危険性が約 5 倍、一旦、精神病が発症すると断薬し治療しても 1 ヶ月以上続く遷延型になる危険性が約 4 倍高くなることが示され、一方、D2 受容体密度が減少する遺伝子多型は予後が良い防禦因子、すなわち、3 年以内の精神病発症危険率、精神病遷延化の危険率、難治で厄介なフラッシュバック合併危険率がそれぞれ、約 1/2、1/3、1/5 に下がることが明らかとなった。これらの値は、有名なアルツハイマー病発症の危険因子である ApoE 遺伝子の ϵ 4 アレルの危険度が約 7 倍というのを考えると、非常に強い因子であることがうかがえる。従って、これらの遺

伝子多型は、個々人が覚せい剤を乱用した際の精神病の経過や治療予後の強力な予測因子になることが明らかになった。