

統合失調症における長期予後とドパミン関連遺伝子多型の関係について

古郡 規雄¹、岩島 久美子¹、斉藤 まなぶ^{1,2}、金田 絢子^{1,2}、中神 卓^{1,3}、兼子 直¹

1.弘前大学医学部神経精神医学講座 2.黒石あけぼの病院 3.弘前愛成会病院

[緒言] 統合失調症の治療には抗精神病薬の投与が必須とされているが、約 20-30% の症例は治療に抵抗性を示す。われわれは、急性期の統合失調症患者において、ドパミン受容体遮断薬を中心とした定型抗精神病薬に対する治療反応性は、TaqI A および -141C Ins/Del dopamine D2 受容体遺伝子多型における A1 遺伝子 (+) の群で陽性症状の改善率が高く (Suzuki et al., 2000)、Del 遺伝子 (-) 群で不安・抑うつ症状の改善率が高いことを示した (Suzuki et al., 2001)。また、上記の組み合わせにおいて A1 遺伝子 (-) /Del 遺伝子 (+) の diprototype 群のみが際立って治療抵抗性を示すことを明らかにした (Kondo et al., 2003)。そこで、本研究では長期経過を観察した慢性期の統合失調症患者において、ドパミン関連遺伝子多型の検索を行い、難治化の予測可能性について検討した。

[方法] 本研究に対し書面にて同意の得られた発病 10 年以上の統合失調症患者 224 名 (男性 142 名:女性 82 名) を対象とした。対象の年齢および罹病期間の平均 \pm SD は 51 ± 12 才、 25 ± 12 年であり薬物投与量 (CP 等価換算) の平均 \pm SD (範囲) は 855 ± 622 (0-3250) mg/day であった。全対象が DSM-IV の統合失調症の診断基準を満たしていた。平均全対象から 5ml の採血を行い、DNA を抽出した。ドパミン D2 受容体 (DRD2) (Taq1A, -141C Ins/Del, Ser311Cys) および DRD3 (Ser9Gly)、DRD4 (C-521T) およびカテコールアミンメチルトランスフェラ - ゼ (COMT) (Val158Met) の遺伝子多型解析を行った。遺伝子解析には PCR-RFLP 法および Assays-by-Design? SNP genotyping system (Applied Biosystems) による TaqMan assay を使用した。治療抵抗性は BPRS スコアおよび Brenner の治療反応性尺度を用いた。統計解析には SSPS を用い、単回帰、ANOVA および重回帰分析を行った。P<0.05 を統計学的有意とした。本研究のプル

トコルは三省合同のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき作成され、弘前大学医学部倫理委員会にて承認を得ている。

[結果] BPRS スコアおよび治療反応性と年齢、罹病期間には相関がなかったが、薬物投与量に有意な正の相関が認められた。Taq1A($r=0.018$, ns)、-141C Ins/Del($r=0.066$, ns)、Ser311Cys($r=-0.006$, ns)、DRD3($r=0.074$, ns)および DRD4 遺伝子多型($r=0.076$, ns)と BPRS スコアとの間に相関はなかった。また、Taq1A($r=-0.037$, ns)、-141C Ins/Del($r=0.025$, ns)、Ser311Cys($r=-0.003$, ns)、DRD3($r=0.092$, ns)および DRD4 遺伝子多型($r=0.048$, ns)と治療反応性尺度との間にも相関はなかった。Taq1A および-141C Ins/Del 多型の組み合わせた 4 群にも関連は得られなかった。COMT 遺伝子多型は BPRS スコアでも ($r=0.182$, $p<0.01$) 治療反応性尺度でも ($r=0.159$, $p<0.01$) 有意な相関が認められ、Met 遺伝子を持つ方が治療抵抗性を示した。上記の遺伝子多型および基本情報を独立変数にし、BPRS スコア ($\beta=0.184$, $p<0.01$) および Brenner の治療反応性尺度 ($\beta=0.160$, $p<0.05$) を従属変数とし、多重回帰を行った場合にも COMT 遺伝子多型にのみ有意な相関が認められた。一方、重相関係数は BPRS スコア ($R=0.222$, ns) でも治療反応性尺度 ($R=0.200$, ns) でも有意な相関を得るには至らなかった。

[考察] COMT はドパミンやノルアドレナリンのようなカテコ - ル系化合物を不活性化する酵素であり、ドパミン系の代謝には極めて重要な役割をもっている。その酵素活性に変化を及ぼす COMT 遺伝子の研究はさまざまな精神疾患や行動・人格特性との関連研究が報告されている。本研究において慢性経過の統合失調症患者における薬物治療反応性を予測する上で、ドパミン関連遺伝子多型のうち COMT 遺伝子多型に有意な相関が認められ、Met 遺伝子を持つ症例が治療抵抗性を示した。この結果は Inada ら (2003) の予備的研究で COMT 遺伝子多型と治療抵抗性について報告したものと一致する。本研究の結果は低 COMT 活性を示す Met 遺伝子が高い攻撃性や前頭葉前部の皮質の高機能を示すことに関連しているかもしれない。今後、モノアミン酸化酵素 (MAO) と本研究で用いた Val158Met との組み合わせでドパミン代謝の個人差をさらに

正確に予測することが可能となり、治療抵抗性予測の強力なツールになる可能性が示唆された。一方、本研究で示された通り、COMT 遺伝子多型のみで薬物治療反応性を完全に予測することは容易でなく、家庭環境、社会支援状況を踏まえた包括的解析が必要であると考えられた。