

## ノルアドレナリントランスポーター(NAT)遺伝子多型と血中 MHPG、HVA 濃度および risperidone への反応性

吉村玲児、新開隆弘、柿原慎吾、新開浩二、松本知万、加治恭子、後藤牧子、三苦正恵、上田展久、中村 純

産業医科大学精神医学教室

### < 緒言 >

我々は統合失調症患者に対する risperidone への反応性に関して以下のことを報告した (Yoshimura et al, 2000; 2003)。 (1)risperidone で陽性症状の改善が高い症例では投与前の血中 HVA 濃度が高値であり、症状の改善とともに HVA 濃度が低下する。 (2)risperidone で陰性症状の改善が大きい症例では投与前の血中 MHPG 濃度が低値であり、症状の改善とともに MHPG 濃度が上昇する。統合失調症の陰性症状は前頭前野でのカテコールアミン動態との関連も指摘されている。また前頭前野ではドーパミントランスポーターが存在しないため、ノルアドレナリンのみならずドーパミンの再取り込みも NAT を通じて行われる。我々は in vitro の実験で risperidone をはじめとする非定型抗精神病薬が臨床治療濃度で NAT を阻害することを報告した (Yoshimura et al, 2000; 2005)。以上の我々の研究結果は、risperidone の NAT への作用が前頭前野でのカテコールアミン動態に影響を与えることにより精神症状を改善している可能性を示唆する。また、NAT には少なくとも2つの遺伝子多型が存在しており (T-182C, G1287A)、これらが NAT の機能と関連している可能性がある。そこで今回我々は、 (1)NAT 遺伝子多型が血中カテコールアミン濃度や血中 BDNF 濃度を規定しており、risperidone への治療反応性と関係する、 (2)risperidone による陰性症状の改善は BDNF の変化と関係している、との仮説を立て、NAT 遺伝子多型の血中 MHPG, HVA 濃度、血中 brain-derived neurotrophic factor(BDNF)濃度におよぼす影響ならびに risperidone に対する反応性との関連を検討することによりこの仮説の検証を行った。

### < 対象と方法 >

DSM-IV で統合失調症の診断基準をみたす 75 例 (M/F:46/32, age:37 ± 18 yr) を対象とした。risperidone 投与量は 1-8 (平均 3.8 ± 1.3) mg/day であった。risperidone 投与前と投与 4 週間後

に採血を行った。採血後直ちに遠心分離を行い、血中 MHPG 濃度は Minegishi と Ishizaki の方法(1984)、血中 HVA 濃度は Yeung の方法(1996)、血中 risperidone 濃度は Olesen と Linnet の方法(1997)により HPLC を用いて測定した。NAT の genotyping は末梢血から DNA を取り出し、real-time PCR を用いた TaqMan 法で行った。血中 BDNF 濃度は分析キットを用いて sandwich ELISA 法により測定した。精神症状の評価は PANSS、錐体外路症状の評価は Simpson and Angus(SAS)を用いて行った。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、患者からは書面にて同意を得た。

#### < 結果 >

(1)risperidone による PANSS 陰性尺度得点(PANSS-N)の変化と血中 MHPG 濃度の変化との間には有意な関連が認められた( $r=0.351$ ,  $p=0.041$ )。 (2)NAT の 2 つの遺伝子多型の遺伝子頻度は T-182C(TT/TC/CC: 23/33/19)、G1287A(GG/GA/AA: 35/37/8)であった。 (3)NAT の 2 つの遺伝子多型に関していずれも risperidone の active moiety 濃度に有意な差は認められなかった。 (4)NAT の 2 つの遺伝子多型と risperidone 投与後の血中 MHPG, HVA 濃度および血中 BDNF の変化には有意な関連はなかった。 (5)NAT の 2 つの遺伝子多型と risperidone による PANSS 陽性尺度得点(PANSS-P), PANSS-N の変化ならびに SAS 得点との間には有意な関連はなかった。 (6)PANSS-N と血中 BDNF 濃度との間には有意な関連はなかった。

#### < 結論 >

以上のことから、(1)これらの NAT 遺伝子多型(T-182C, G1287A)は血中カテコールアミン動態ならびに risperidone への治療反応性および錐体外路症状発現とは関係していないと考えられる。(2)risperidone の NAT 阻害による MHPG 濃度の増加が統合失調症の陰性症状の改善に対して一部関係している可能性はあるが、この risperidone によるノルアドレナリン神経系への影響は BDNF の増加をもたらさなかった。但し、risperidone による血中カテコールアミンと BDNF の変化には時間的な相違(タイムラグ)も考慮する必要がある。