

## 抗精神病薬投与中にみられる治療抵抗性遅発性ジスキネジアの発症脆弱性に関する ゲノムワイド関連解析： アミノ酸受容体シグナル経路関連遺伝子が関与

Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggests that genes associated with the GABA receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced treatment-resistant tardive dyskinesia

稲田俊也<sup>1)</sup>, 古賀 農人<sup>2)</sup>, 石黒 浩毅<sup>2)</sup>, 堀内 泰江<sup>2)</sup>, 朱 青<sup>2)</sup>,  
吉尾 隆<sup>3)</sup>, 高橋 長秀<sup>4)</sup>, 尾崎 紀夫<sup>5)</sup>, 有波 忠雄<sup>2)</sup>

1) 財団法人神経研究所附属晴和病院

2) 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 遺伝医学分野

3) 東邦大学薬学部 医療薬学教育センター 臨床薬学研究室

4) 米国マウントサイナイ医科大学精神科 分子精神医学研究室

5) 名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学分野・親と子どもの心療学分野

Pharmacogenetics and Genomics 2008,18(4):317-323

抗精神病薬を長期服用中の統合失調症患者にみられる遅発性ジスキネジア(TD)は、しばしば難治性であることに加え、その病態生理についてはいまだ明らかではない部分も多いことから、現在も精神科薬物療法上の大きな問題点の一つになっている。本研究では、治療抵抗性のTD発症脆弱性に関連する遺伝子を見出す目的でゲノムワイドな関連解析を行い、あわせてpathwayベースでの遺伝子関連解析も行った。

対象は、抗精神病薬を服用中にTDが発症し、TDに対する標準的な治療的試みにもかかわらず、1年以上改善がみられず異常不随意運動の持続してみられた治療抵抗性TDを呈する日本人統合失調症患者(TD群)と、10年以上にわたる抗精神病薬の服用にもかかわらずTDが全くみられない日本人統合失調症患者(非TD群)であり、それぞれ50名ずつをスクリーニングサンプルとして、Sentrix Human-1 Genotyping BeadChip (Illumina, San Diego, California, USA) を用いて、互いに連鎖不平衡ではなく、13,307遺伝子のエクソンまたはイントロン領域にある、全部で40,573のSNPsについて、ゲノムワイドなスクリーニング解析を行った。

遺伝子ベースでの補正後、Ingenuity Pathway Analysisソフトウェア(Ingenuity Systems, Inc., Redwood City, California, USA)を用いて、canonical pathwayに基づく解析によりアレル関連P値を算出したところ、TD群と非TD群の間に有意な差がみられたSNPsはGABA受容体シグナル系に含まれる遺伝子内に有意に多く、解析を行った33の遺伝子のうち、遺伝子単位での補正P値が0.05以下であったSNPsが8遺伝子 (ABAT, ALDH9A1, GABRA3, GABRA4, GABRB2, GABRG3, GPHN, SLC6A11)に見出された(P = 0.00007, 補正 P = 0.01)。スクリーニングサンプルと同様の基準で選択した、独立した確認用サンプル(TD群26名と非TD群136名)を用いて、これら8つの遺伝子について関連解析を行ったところ、SLC6A11 (GABAトランスポーター3), GABRB2 (GABA-A受容体 -2サブユニット), GABRG3 (GABA-A受容体 -3サブユニット) の3つの遺伝子についてはTD群と非TD群の間に有意な差が再度確認された。

これらの結果から、GABA受容体シグナル系の遺伝子は、抗精神病薬で発症する治療抵抗性のTD発症脆弱性に関連している可能性が示唆され、少なくとも日本人統合失調症患者の一部集団においてはTDの治療にベンゾジアゼピン系薬剤の有効な一群が存在する可能性が示唆された。