

【要約】

G protein-coupled receptor kinase 6/ β -arrestin2 system in dopamine supersensitivity psychosis of schizophrenia

(統合失調症ドパミン過感受性精神病における G 蛋白共役型受容体リン酸化酵素 6/ β アレスチン 2 システム)

千葉大学大学院医学薬学府

環境健康科学専攻精神医学

(主任：伊豫雅臣教授)

小田靖典

G protein-coupled receptor kinase 6/ β -arrestin2 system in dopamine supersensitivity psychosis of schizophrenia

(統合失調症ドパミン過感受性精神病におけるG蛋白共役型受容体リン酸化酵素6/ β アレスチン2システム)

小田靖典¹、田所重紀²、高瀬正幸¹、木村大¹、金原信久³、
渡邊博幸³、白山幸彦⁴、橋本謙二⁵、伊豫雅臣¹

¹ 千葉大学医学部大学院精神医学

² 茂原神経科病院

³ 千葉大学社会精神保健教育研究センター・治療・社会復帰支援研究部門

⁴ 帝京大学ちば総合医療センター

⁵ 千葉大学社会精神保健教育研究センター・病態解析研究部門

【目的】

統合失調症は生涯有病率がおよそ 1%の慢性疾患であり、幻覚などの陽性症状、意欲低下、自閉などの陰性症状および認知機能障害によって特徴づけられる (Inesl *et al.* 2010)。1950 年代初頭に、抗精神病薬として chlorpromazine が発見され、以降ドパミン D2 受容体 (DRD2)を標的とした抗精神病薬の開発が進められたが、統合失調症の正確な病因については十分に解明されておらず(Lieberman *et al.* 2007)、現在でも治療抵抗性統合失調症と診断される患者が少なからず存在する。その中でも、精神病症状が動揺的で重篤であり、また遅発性ジスキネジアの存在するドパミン過感受性精神病(DSP)と呼ばれる状態が知られており、この様な病態に対しては、抗精神病薬は寧ろ DSP 形成を促進している事が指摘されている (Chouinard *et al.* 1978)。基礎研究や画像研究から、DSP 発症機序として、抗精神病薬による慢性的なドパミン D2 受容体の過剰遮断が、受容体の代償性増加を促し、結果としてドパミン過感受性状態を引き起こす事が推測されている (Iyo *et al.* 2013; Tadokoro *et al.* 2011; Silvestri *et al.* 2000; Samaha *et al.* 2007)。

DRD2 は G 蛋白共役型受容体であり、G 蛋白共役型受容体リン酸化酵素 6(GRK6)と β アレスチン 2(ARRB2)により細胞内取り込みが制御されている。GRK6 ノックアウトマウスは、コカインやアンフェタミンなどによるドパミン刺激に対して過感受性状態にあることが報告されている (Gainetdinov *et al.* 2003; Seeman *et al.* 2006)。また、GRK6 を過剰発現したラットやマカクザルでは DRD2 の細胞内取り込み能が上昇し、L-DOPA induced dyskinesia を改善することも報告されている (Ahmed *et al.* 2010)。更には、ARRB2 の遺伝子相関研究では、統合失調症患者において一塩基多型 rs1045280 と DSP の一症状である遅発性ジスキネジアに有意な関連があるとの報告がなされている (Liou *et al.* 2008)。これらから、GRK6/ARRB2 システムが DSP 形成に深く関与していると考えられる。よって、今回我々は DSP モデルラットを用いた動物実験により DSP 状態で GRK6/ARRB2 がどのように変動するのかを調査し、その後、実際の患者を対象とした GRK6/ARRB2 の遺伝子相関研究を行った。

【方法】

1. 動物実験

12週齢の雄の Wistar ラットを用いて実験を行った。

高用量のハロペリドールを浸透圧ミニポンプを用いて、2週間持続投与した。ドパミン過感受性状態については、ラクロプライドを用いたラジオリガンド結合試験、及びメタンフェタミン自発行動誘発試験を行い確認した。次にドパミン過感受性状態となったラット線条体中の GRK6/ARRB2 を ELISA により測定した。

2. 遺伝子相関研究

JSNP のデータベースより minor allele frequency が 0.05 以上である 8 つの一塩基変異 (single nucleotide polymorphism : SNP) を選択し (GRK6; rs883576, rs867755, rs2287694, rs1130857, rs335435; ARRB2; rs2271167, rs1045280, rs3786047)、リアルタイム PCR を用いて測定した。

まず統合失調症患者群 (n = 341) と対照群 (n = 357) で調査し、更には統合失調症患者群をカルテ調査により DSP 群 (n = 97) と non-DSP 群 (n = 186) とに分類し、GRK6 と ARRB2 についての遺伝子相関研究を行った。DSP の分類については以下の Chouinard (1991) の基準に則って行った。

- 1) 離脱精神病の存在：内服薬の中断または減薬後 6 週間以内に、精神症状の急激な増悪を来したことがある。
- 2) 抗精神病薬に対する耐性の獲得
- 3) 遅発性ジスキネジアの存在

【結果】

1. 動物実験

ハロペリドールによる処置を受けた群は、ビークル群と比較して、線条体中の DRD2 密度が 1.3 倍に増加し、メタンフェタミンによる運動量亢進が 2 倍に増加していた。これらの結果から、高用量ハロペリドールの持続投与により DSP モデルラットが作成されることを確認した。

DSP モデルラット線条体中の GRK6 は対照群と比較して有意な差は認めなかったが、ARRB2 のタンパク量は減少傾向にあった ($p < 0.1$)。また、GRK6/ARRB2 値が DSP モデルラット群で有意に上昇しており ($p < 0.05$)、DSP 状態では GRK6/ARRB2 システムに変容を来している可能性が示唆された。

2. 遺伝子相関研究

GRK6 と ARRB2 について 8 個の SNP を調査した遺伝子相関研究では統合失調症患者群と対照群間、DSP 群と non-DSP 群間でアリル頻度、ジェノタイプともに有意な差は認めなかった。

【考察】

μ オピオイド受容体も GRK6/ARRB2 システムによりサイクルが制御されているが、この受容体の慢性刺激により、GRK6 および ARRB2 が代償性に増加し、受容体の down-regulation が起こるとの報告がある (Hurle *et al.* 2001)。今回の結果から、慢性的 DRD2 過剰遮断によるドパミン刺激の減少が、代償性 ARRB2 の低下、GRK6/ARRB2 システムの変調を基盤に、DRD2 の up-regulation を誘発したと推測される。更には、DRD2 が up-regulation した状態で抗精神病薬が中断されると、DRD2 が増加していることに加え、ドパミン刺激後の DRD2 細胞内取り込み能も低下していることから、ドパミン過剰刺激を制御することが出来ず、結果として急激な再燃・増悪といった DSP 状態を呈すると考えられる。

遺伝子相関研究では有意な結果は得られなかったが、本研究は後方視的調査に基づいており、そのことが DSP の診断に影響を与えてしまった可能性は考えられる。

【結語】

遺伝子相関研究では有意な所見はなかったが、GRK6/ARRB2 システムの変動が DSP 発症の基盤にあることが示唆された。