

【要約】

Implication of *monoamine oxidase B* SNPs in the potential risk of dyskinesia by dopaminergic therapy in Parkinson's disease patients

(パーキンソン病患者における *MAO-B* 遺伝子の一塩基多型とドーパミン治療に伴うジスキネジアの発症リスク)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：田中知明教授)

柿沼 翔子

[背景・目的]

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は黒質ドパミン神経細胞の減少によって生じる神経変性疾患である。従って、治療は L-dopa を中心に、その作用を高める代謝酵素阻害剤などを組み合わせた薬物療法が基本となるが、ジスキネジアなどの合併症がしばしば問題となる。ジスキネジアの発症には内服薬の種類や量、さらにドパミン受容体やその代謝関連遺伝子多型が重要な役割を果たす可能性が示されているが、本邦 PD 患者におけるその詳細は充分に明らかにされていない。そこでドパミン系治療薬を内服する PD 患者を対象に、ドパミン代謝に関連する遺伝子多型解析を行い、合併症との関連性を検討した。

[方法]

千葉大学医学部附属病院神経内科に通院し同意の得られた、罹病期間 4 年以上かつドパミン系治療薬の内服歴のある PD 患者を対象とした。脳深部刺激療法 (Deep Brain Stimulation: DBS) を受けた症例は除外した。末梢血より抽出した genomic DNA を用い、ドパミン代謝に関わる遺伝子多型

(catechol-O-methyltransferase, monoamine oxidase B, dopamine beta-hydroxylase, dopamine receptor (DR) D1, DRD2, DRD3, dopamine transporter) 7 遺伝子群に対して、High resolution melting (HRM)法 10 項目と Fragment 解析 1 項目の genotyping を実施し、それらと臨床情報との関連解析を行った。

[結果・考察]

PD 患者 92 名について、運動合併症と遺伝子多型の相関解析を行った結果、MAOB 遺伝子 (Xp11.3) の rs1799836 多型がジスキネジア発症に関係していた (AA(A)/ AG/ GG(G)の 3 群比較: $p=0.027$)。また Kaplan-Meier 分析から、GG(G)型を有する患者ではジスキネジアの発症が早く、リスク因子となりうる可能性が示唆された。さらに多変量解析の Cox 比例ハザード解析を実施し、MAO-B rs1799836 多型、L-dopa 換算用量、罹病期間がジスキネジアのリスク因子として検出された。rs1799836 多型の GG(G)型ではジスキネジア発症のリスクが 2.41 倍高いことが示された ($p=0.035$)。

既報告では MAOB 遺伝子 rs1799836 多型の GG(G)型は、MAOB 活性が低いことが示されている。従って、G アレルを持つ PD 患者はドパミン分解が低活性であることにより、L-dopa が代謝されにくく、dyskinesia を発症しやすいと考えられた。

[結論]

パーキンソン病において、ドーパミン治療に伴うジスキネジアの発症に MAO-B 遺伝子 rs1799836 多型の G allele が深く関与している可能性がある。