

【要約】

Vulnerable combinations of functional polymorphisms to
the late-onset treatment resistant schizophrenia

(機能的一塩基多型の包括的評価による遅発型治療
抵抗性統合失調症の新規リスク評価法の提案)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：伊豫雅臣教授)

大石 賢吾

【背景】

統合失調症には、薬物治療に抵抗性を示す治療抵抗性統合失調症（TRS）がある。近年では、この TRS には少なくとも 2 つの亜型が存在することが提唱されており、その一つの遅発性 TRS にドパミン過感受性精神病（DSP）が関与している可能性が推定されている。日本では、全 TRS 患者のおよそ 7 割が DSP に基づくと報告されており、統合失調症の長期予後に影響することから、精神医療における重要性は自明である。病態として、抗精神病薬の標的であるドパミン D2 受容体（DRD2）の代償的增加が関与している可能性が挙げられているが、不明な部分も多く残されており、更なる病態解明や脆弱性を示すバイオマーカーの開発が期待されている。

そのような中、関連する遺伝子の遺伝子活性に影響を及ぼす機能的な一塩基多型（SNP）が知られている。ドパミンシグナル伝達系でも、ドパミン合成や代謝など主要な因子の遺伝子に関連し、遺伝子機能に影響を及ぼす機能的 SNP の存在が報告されている。本研究では、これらの機能的 SNP の単一あるいは組合せ保因状況が DSP 発症と関連性を示すか評価検討する。

【目的】

遅発性 TRS の病態である可能性が指摘されている DSP の生物学的特徴を考慮し、ドパミンシグナル伝達系の機能に影響を及ぼす機能的 SNP の保因状況と DSP 発症の関係が認められるか評価する。

【方法】

1. 後方視的研究

外来及び入院にて抗精神病薬治療を受けている統合失調症患者について、カルテ調査による DSP 有無の判定と機能的 SNP の遺伝子型との関連を後方視的に調査した。

2. 被検者

千葉大学医学部附属病院及び関連病院に通院または入院中の患者で、DSM-4 の統合失調症、または統合失調感情障害に該当する者。

3. DSP の定義

以下、Chouinard らの基準 3 項目に従って判断する。(1) リバウンド精神病：近時 5 年以内の期間で、精神病症状の再燃・悪化を、経口抗精神病薬の減量や中断から 6 週間以内に、持効性注射剤では 3 ヶ月以内に認めた事がある。(2) 抗精神病薬に対する耐性：近時 5 年以内の期間で、精神病症状が再燃・増悪した際に、病状コントロールのため抗精神病薬を 20%以上増加しても病状をコントロールできなかった事がある。または、減薬や中断と関係なく再燃、増悪した際に、統合失調症による新たな症状、もしくは著しく重い症状になった事がある。(3) 遅発性ジスキネジアの存在。

4. 機能的 SNP

チロシン水酸化酵素（ドパミン合成酵素）に関連する機能的 SNP を 1 つ、カテコール O メチル基転移酵素（ドパミン代謝）に関連する機能的 SNP を 1 つ、DRD2 に関連する機能的 SNP を 2 つ用いた。これらを選ぶ際には、出現頻度が過度に稀少でないことや関連する遺伝子への影響の強度を考慮して選択した。

【結果】

1. 後方視的調査

後方視的調査では非 DSP 群と比較し、DSP 群で罹病期間が長期で抗精神病薬も高用量であった。性別及び年齢では明らかな差は認めなかった。

2. DSP 形成の遺伝的リスク

本研究に用いた機能的 SNP において、いずれの SNP も単一では DSP 発症のリスクを指摘されなかった。一方で、2 つの SNP あるいは 3 つの SNP を組合せて行った解析では、特定の遺伝子型保因者群で DSP 形成が高率（2-SNP 組合せ解析：オッズ比 2.65、3-SNP 組合せ解析：オッズ比 4.23）となることが示唆された。

【考察】

1. 後方指摘調査

本研究で評価検討を行った集団において、抗精神病薬が DSP 群で高用量であることが示唆されたが、TRS 群であることを考慮すると適切な結果であると考えられる。罹病期間に関しては、DSP 群と非 DSP 群の両群において有意な年齢差を認めず、DSP 群において統合失調症の発症が早期であった可能性が考えられる。

2. DSP 形成の遺伝的リスク

本研究で評価した機能的 SNP は、いずれも単一 SNP では DSP 形成の遺伝的リスクとならなかった一方で、複数 SNP の組合せ評価ではリスクとなり得る遺伝子型保因群の存在が見出された。このことから複数の機能的 SNP を組合せて評価することで、治療早期から DSP という特定の病態を形成しやすい患者を同定できる可能性が示唆された。

3. 手技的新規性

難治性疾患の病態的仮説に基づき機能的 SNP を組合せて評価報告したのは本研究が初である。機能的 SNP の特徴に注目し、遺伝的脆弱性のみだけでなく、生物学的特徴を組合せて評価することで病態理解にも寄与する可能性が期待される。また、本研究で用いた評価方法はゲノム配列に基づく評価であるため、低侵襲かつ安価・迅速に施行可能で、今後バイオマーカーとして利用できる可能性が期待できる。特定の病態と親和性のある生物学的特徴を同定するという性質から、評価のタイミングは病状に左右されず、早期の評価であっても縦断的なリスク予測になり得る可能性がある。

【結論】

機能的 SNP を組合せて評価することで、単一 SNP では指摘できない DSP 形成のリスク群を指摘できる可能性が示唆された。