

## 【要約】

DRD2 Taq1A polymorphism-related brain volume changes in Parkinson's disease: voxel-based morphometry

(パーキンソン患者における DRD2 Taq1A 遺伝子多型に関連する脳容積変化: voxel-based morphometry)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：宇野 隆 教授)

大平 健司

# 1. 序章

パーキンソン病 (PD) は安静時振戦、徐動運動、筋硬直、姿勢平衡障害特徴とする神経変性疾患である。家族性 PD は単一の遺伝子によって引き起こされるが、90%以上が特発性であり、環境要因と遺伝子多型の両方がこの疾患の形態に影響を与えることができると推定されている。ドパミンは、ドパミン受容体 D2 (DRD2) を含む受容体との相互作用により、運動制御や認知機能に重要な役割を果たしている。これまでの研究では、DRD2 欠損マウスが PD に特徴的な症状を示すことが示されている。DRD2 遺伝子多型の一つに DRD2 Taq1A 多型があり、これまでの研究では、A1 キャリアは A2 ホモキャリアに比べて PD 発症リスクが高いことが報告されている。PD 患者のうち A1 キャリアは運動揺らぎ、薬物誘発性幻覚、衝動制御行動の臨床症状と関連している可能性があることが報告されている。VBM を用いた研究では、健常者 (HS) において A2 ホモキャリアよりも A1 キャリアの方が尾状体の体積が小さいことが示されており、PD の脳形態にも影響を与える可能性があるが、Taq1A 多型と PD の脳形態との関連についての研究は行われていない。本研究の目的は、VBM を用いて、Taq1A 多

型がPDの脳形態に影響を与えるかどうかを検討することであった。また、HSとPD患者の脳容積差の関係を評価した。

## 2. 方法

本研究のプロトコールは、千葉大学の倫理審査委員会の承認を得て行われ、参加者全員が本研究の同意書に署名した。PDの家族歴のある患者、PARK2変異のある患者、深部脳刺激を受けた患者は除外した。合計103名（男性61名、女性42名、平均年齢±標準偏差：68.1±10.5歳、平均罹患期間7.4±4.8年）が参加した。すべての患者は、PDの診断基準を満たした。患者は、i) 罹患期間、ii) UPDRS part III、iii) MMSEスコア、iv) レボドパ相当量（LED）を用いて評価された。また、精神障害や神経障害のない108名のHS（男性48名、女性60名；平均年齢±SD：65.9±10.1歳）を対象とした。VBM解析にはSPM12ソフトウェアを用い年齢、性別、MRIスキャナー、脳容積量を共変量とした。Peak levelの閾値は、FWEで補正し $P < 0.05$ とした。

## 3. 結果

103 人の患者を DRD2 Taq1A 多型によって 2 つのグループに分けた。A1 ホモキャリアは 77 名、A2 ホモキャリアは 26 名であった。A1 キャリアと A2 キャリアの間で臨床データに有意差は認められなかった。

VBM 解析の結果左 PFC の体積は、A2 ホモキャリアでは A1 キャリアと比較して有意に減少していた ( $t=5.00$ 、クラスター ( $k$ ) =102、peak\_level pFWE-corr=0.018 ; talairach 座標 -8, 69, 11) 。HS と PD 患者群など他の群間では有意差は認められなかった。

## 4. 議論

我々の VBM 解析では、PD 患者の脳容積と Taq1A 多型との間に関係があることが示された。DRD2 遺伝子はドパミン受容体の密度や機能を調節することで脳の形態に影響を与えているのではないかと考えられている。我々の調べた限りでは、これが PD 患者における Taq1A 多型と脳形態との関連を調査した初めての研究である。PD における DRD2 Taq1A 多型の病態はまだ解明されていないが、DRD2 遺伝子は線条体だけでなく PFC にも発現していることを考えると、Taq1A 多型が PFC の形態学的変化に影響を与える可能性があると考えられる。我々の予想に反して、我々の研究では A2 ホモキャリアでは A1 キャリアに比べて左 PFC 容積が減少していた。この結果の可能性として、A1 キャリアでは代償

メカニズムが機能している可能性が考えられる。PD を対象とした VBM 研究では、特定の脳領域で PD に関連した脳体積の増加が認められており、黒質線条体におけるドパミン機能不全を補う構造変化が示唆されている。PD の DRD2 Taq1A 多型での代償機能も報告されており、fMRI では、運動タスクを行う際に、PD の DRD2 Taq1A 多型の A1 キャリアは、A2 ホモキャリアよりも PFC を含むより広い脳領域の活性化を示したことが報告されている。

## 4. 結論

今回の研究では、DRD2 Taq1A 多型が PD の脳容積変化と関連していること、A1 キャリアには脳内代償メカニズムが存在する可能性があることが示された。しかし、Taq1A 多型の影響だけでは、PD 患者に見られる形態変化を説明することはできない。PD の病態に関連する可能性のある他の遺伝子多型の影響を調べるためには、さらなる研究が必要である。