

GSK3 β 遺伝子及び BDNF 遺伝子の CNV による双極性障害のリチウム治療反応性の研究

森信 繁¹⁾, 吉本啓一郎^{1,2)}, 須賀楓介¹⁾, 上村直人¹⁾, 下寺信次¹⁾, 沼田周助³⁾, 大森哲郎³⁾

1) 高知大学医学部 神経精神科学

2) 渡川病院

3) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 精神医学分野

【目 的】

双極性障害の治療に用いられるリチウムやバルプロ酸の作用機序の研究から、本障害の病態には Glycogen synthase kinase (GSK) 3 β のリン酸化や脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現の変化が、密接に関与していることが報告されている。近年のゲノム研究の進歩から、ゲノム DNA の数の多型の一つである Copy Number Variation (CNV) の存在が報告され、この CNV は疾患感受性や薬剤感受性と密接に関与していることも考えられる。このため本研究では双極性障害の発症感受性やリチウム治療反応性におよぼす CNV の効果を解析する目的で、双極性障害患者の GSK3 β , BDNF 遺伝子の CNV を計測した。

【方 法】

双極性障害患者 50 名 (M/F 19/31、平均年齢 53.5 $\pm$ 15.0 歳 (24 歳から 80 歳)) の参加を得た。双極性障害の診断は、DSM-IV-TR に準拠した簡易構造化面接法である Mini International Neuropsychiatric Interview を用いて診断した。リチウム反応性の評価は、Alda スケールを用いて行い A の点数を算出した。

CNV 解析: GSK3 β 遺伝子の CNV は、esv2516850 (chr3: 119601185 – 119602595) と esv2631534 (chr3: 119683848 – 119685428) の一部を計測した。BDNF 遺伝子の CNV は、nsv832095 (chr11: 27538626 – 27715739) と nsv951324 (chr11: 27720301 – 27726000) の一部を計測した。末梢血由来 DNA を対象に、Applied Biosystems 社の TaqMan[®] Copy Number Assay を用いて、Sequence Detection System 7700 (ABI/PRISM) による PCR 解析を行った。GSK3 β 遺伝子の CNV は、同社の primer set である Hs03484599_cn (Intron VII)、Hs04732284_cn (Intron II)、Hs04781092_cn (Intron II) を、BDNF 遺伝子の CNV は Hs00925412_cn (Exon IV)、Hs00925594_cn (Exon IV – Intron IV)、Hs01542529_cn (Exon XI, Antisense-BDNF) を、それぞれ用いた。

【結 果】

GSK3 β 遺伝子上の上記 3 ヶ所の CNV の解析では、全例で Copy 数は 2 個であった。BDNF 遺伝子上の上記 3 ヶ所の CNV の解析では、nsv832095 (chr11: 27538626 – 27715739) の Chr11: 27677894 – 27677988 の領域の Copy 数は全例で 2 個であった。しかしながら nsv832095 (chr11: 27538626 – 27715739) の一部である Chr11: 2723045 – 27723151 領域では Copy 数 3 個 (重複) が 9 例にみられ、Chr11: 27722845 – 27722944 領域では Copy 数 3 個 (重複) が 13 例にみられた。

BDNF 遺伝子の 2 ヶ所でみられた重複群と正常群 (Copy 数 2 個) との間で、Alda スケールの A 得点に有意な差は検出されなかった。

【考 察】

今回行った GSK3 β 遺伝子の CNV 解析の結果は Ronai ら (Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 165: 217-222, 2014) の報告とは異なり、Intron II あるいは intron VII を含む領域の重複は 1 例もみられなかった。この異なった解析結果については、患者数の違いや人種差などが関与していると考えられる。今回発見された BDNF 遺伝子の Exon IV 及び Exon IV と Intron IV の領域の 2 ヶ所の重複は、これまでに双極性障害では報告のない CNV である。BDNF 遺伝子の転写では Exon IV は重要な役割を果たしているが、リチウム治療反応性については重複群と正常群の間で有意な差はみられなかった。これに対して BDNF 遺伝子の転写は抗うつ薬の作用機序と密接な関連があるため、今後は抗うつ薬の効果についても重複群に特異的な変化がないか解析が必要と考えられる。今回の研究でみられた BDNF 遺伝子の CNV の発症感受性については、患者群と同地域の健康対照群による CNV の割合を解析することが必要と思われる。