

## ドパミン神経系の遺伝子多型セットの多様性と統合失調症薬物療法の個別性に関する研究

伊豫雅臣

千葉大学大学院医学研究院 精神医学

### 【研究の背景】

治療抵抗性統合失調症 (TRS) には少なくとも早発性と遅発性の 2 つの亜型が存在することが知られている。<sup>1)</sup> 中でも後発性 TRS はドパミンに対する過感受性の形成によって引き起こされるドパミン過感受性精神病 (DSP) である可能性が指摘されており、<sup>2-4)</sup> 過去の調査では TRS 全体の 50-70% を占めると報告されている。<sup>5, 6)</sup> ひとたび過感受性が形成されると精神病症状は極めて不安定となり患者の予後に大きく影響する。<sup>7)</sup> 近年、DSP 形成の分子学的病態はドパミン D2 受容体 (DRD2) の過剰遮断に基づく受容体密度の代償的増加である可能性が示されその医原的な側面からさらなる注目を集めている。<sup>2, 3)</sup> 一方で我々は DRD2 の代償的变化を惹起しにくい抗精神病薬治療を見出し報告してきた。<sup>8-11)</sup> 従って、統合失調症治療にあたって DSP 形成のリスクを有する患者を同定することができれば、適切な抗精神病薬治療を行うことにより患者の予後改善に大きく貢献すると考えられる。本研究では、ドパミン神経伝達系に関係する遺伝子に影響を有することが報告されている機能的な一塩基多型 (SNP) を用い、これらの組み合わせと DSP 形成の頻度について関連性を調べた。

### 【目 的】

ドパミン神経伝達系に影響を有する機能的 SNP の組み合わせが DSP 形成のリスク因子となりうるか評価する。

### 【方 法】

本研究は、合計 357 名の日本人統合失調症あるいは統合失調感情障害の患者を含む case-control study である。診断基準は DSM-IV を用い、千葉大学医学部附属病院とその関連病院にて薬物治療を受けている患者へ研究協力を依頼した。機能的 SNP は、ドパミン合成の主要な因子であるチロシン水酸化酵素 (TH) に影響を有する rs10770141、<sup>12)</sup> ドパミンの分解酵素であるカテコール O メチル転移酵素 (COMT) の機能に影響を有する rs4680、<sup>13)</sup> DRD2 の機能に影響を与える rs1799732 と rs180049 を評価する。<sup>14, 15)</sup> 全参加者より採取した末梢血より DNA を抽出し、TaqMan Probe assay を用いて機能的 SNP の遺伝子型を同定。これらの機能的 SNP の組み合わせと DSP 形成の頻度について統計学的な評価を行った。本研究は千葉大学大学院医学研究院の倫理審査委員会の承認を得ている。

### 【結 果】

rs10770141 と rs4680 のマイナーアレルを組合せて有する群で DSP が形成されている割合が優位に高いことが示唆された (57.9%, OR2.654, 95%CI1.036-6.787, P=0.048)。また、rs10770141 と rs4680、rs1800497 の組み合わせではさらに高い割合で DSP が形成されていることが示された (64.3%, OR4.230, 95%CI1.306-13.619, P=0.029)。なお、本研究にて評価を行った機能的 SNP のうち、どの単一 SNP も DSP 形成との関連性は示さなかった。

### 【考 察】

本研究で得られた結果から、機能的 SNP 単一による DSP 形成のリスク予測は困難であるが、それらを組み合わせで評価することでその予測が可能となる可能性が見出された。また、本研究で用いられた機能的 SNP は関連する親遺伝子に方向

性を持った影響を与えることが知られているため、DSP 形成の分子学的病態にも新たな知見をもたらすものと考えている。すなわち、それぞれ単一機能的 SNP でも“ドパミンの合成能が高い”、“放出されたドパミンの分解が迅速である”、“もともと DRD2 の受容体密度が小さい”など限定的な特徴を示しうる一方で、それらを組み合わせて評価することでそれぞれの患者のドパミン神経伝達の特徴をより包括的に予測することが可能となる可能性がある。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は機能的 SNP の組合せが臨床的なリスク因子となりうる可能性を示した世界で初めての報告である。治療抵抗性を呈する DSP 形成のハイリスク群を治療の初期段階より同定することで適切な抗精神病薬治療の選択を可能とし、将来起こりうる DSP の形成を未然に予防することで患者の治療予後を改善できる可能性がある。また、本研究で用いた方法は患者のゲノム配列に依存するため、病状に影響されることなく臨床の初期段階でも低侵襲で迅速に施行することが可能である。今後、さらなる検証が必要であるが、本研究で得られた結果は DSP 形成に限らず糖尿病や高血圧、脂質異常症など多因子疾患のリスク予測および分子病態学的な理解にも応用が期待される。

### 【参考・引用文献】

1. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med.* 2016 Nov; 46 (15):3231-3240.
2. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, et al. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom.* 2017 Jun 24;86(4):189-219.
3. Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N, et al. Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Jun;33 (3):398-404.
4. Nakata Y, Kanahara N, Iyo M. Dopamine Supersensitivity Psychosis in Schizophrenia: Concepts and Implications in Clinical Practice. *J Psychopharmacol.* Sep 1:269881117728428.
5. Chouinard G, Chouinard VA. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom.* 2008;77(2):69-77.
6. Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2015 Jun 30; 227(2-3):278-82.
7. Yamanaka H, Kanahara N, Suzuki T, et al. Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia: An analysis of multi-factors predicting long-term prognosis. *Schizophr Res.* 2016 Feb; 170 (2-3):252-8.
8. Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K, Ino H, Yoshimura K, Yamanaka H, Suzuki T, Komatsu H, Watanabe H, Shimizu E, Iyo M. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. *J Psychopharmacol.* 2016 Aug;30(8):795-802.
9. Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K, Yoshimura M, Yamanaka H, Suzuki T, Komatsu H, Sasaki T, Hashimoto T, Hasegawa T, Shiina A, Ishikawa M, Sekine Y, Shiraishi T, Watanabe H, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res.* 2014 May; 155 (1-3):52-8.
10. Kimura H, Kanahara N, Watanabe H, Iyo M. Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res.* 2013 Apr; 145(1-3):130-1.

11. Tachibana M, Niitsu T, Watanabe M, Hashimoto T, Kanahara N, Ishikawa M, Iyo M. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: A retrospective analysis. *Asian J Psychiatr.* 2016 Dec; 24:28-32.
12. Horiguchi M, Ohi K, Hashimoto R, Hao Q, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M, Ichinose H. Functional polymorphism (C-824T) of the tyrosine hydroxylase gene affects IQ in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Jun;68(6):456-62.
13. González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Fresan A. The Role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Genetic Polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Meta-analysis on 32,816 Subjects. *Neuromolecular Med.* 2016 Jun; 18(2):216-31.
14. Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 1997 Apr;6(4):577-82.
15. Blum K, Braverman ER, Wood RC, Gill J, Li C, Chen TJ, Taub M, Montgomery AR, Sheridan PJ, Cull JG. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics.* 1996 Aug;6(4):297-305.