



The Gene Encoding the 5-HT_{1A} Receptor is Intact in Affective Disorders

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 謝, 達文 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1042

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 189号	学位授与年月日	平成 7年 3月27日
氏名	謝 達 文		
論文題目	<p>The Gene Encoding the 5-HT_{1A} Receptor is Intact in Affective Disorders (感情障害における 5-HT_{1A} 受容体遺伝子に関する研究)</p>		

博士(医学) 謝 達 文

論文題目

The Gene Encoding the 5-HT_{1A} Receptor is Intact in Affective Disorders

(感情障害における5-HT_{1A}受容体遺伝子に関する研究)

論文の内容の要旨

【はじめに】従来、5-HT_{1A}受容体が感情障害の病因に何らかの役割を果たしている可能性が指摘されてきている。例えば、5-HT_{1A}受容体のアゴニストであるブシペロンがうつ病者の治療に有効であったことが報告されている。また、うつ病動物モデルでも5-HT_{1A}受容体アゴニストが効果があったという報告がある。第二に、抗うつ薬として使われているモノアミン オキシダーゼ インヒビターをラットに長期投与すると5-HT_{1A}受容体が減少する。このダウン レギュレーションの時間経過は、臨床的な治療反応の経過と類似している。第三に、自殺者の前頭葉では5-HT_{1A}受容体数が増加している。自殺の背景は様々であるが、約半数はうつ病だという報告もある。これらのことは、5-HT_{1A}受容体の異常がうつ病と関係がある可能性を示唆している。感情障害の病因を考える際に、可能性の一つとして、5-HT_{1A}受容体の性質を変える遺伝子のポイントミューテーションを想定することができる。たとえば、第7細胞膜貫通部位にある385番目のバリンをアスパラギンに置換した5-HT_{1A}受容体のミュータント受容体は、ワイルドタイプと比較して、ピンドロールに対する親和性が100倍も低下しているという研究がある。

これらのことを踏まえて、分子生物学的手技を用いて、感情障害患者の5-HT_{1A}受容体遺伝子塩基配列を決定して、健常者のそれと比較し、DNA レベルでの異常の有無を検討した。

【研究対象】浜松医科大学精神科に入院した大うつ病患者25例(平均年齢40.4±11.9、発症時平均年齢33.7±13.0;男性11人;女性14人)、双極性感情障害25例(平均年齢35.4±18.0;発症時平均年齢28.8±14.2;男性14人;女性11人)と正常コントロール群50例(平均年齢30.1±8.2;男性25人;女性25人)を研究対象とした。診断にはアメリカ精神医学会の診断基準であるDSM-III-Rを用いた。研究の主旨を理解し、同意の得られた症例を用いた。ハミルトンうつ病評価尺度の平均得点は、大うつ病15.5±4.1、双極性感情障害21.3±6.5であった。大うつ病、双極性感情障害では各々7人ずつに家族歴がある。

【方法】フェノール・クロロホルム法を用いて末梢血液10mlからゲノムDNAを抽出した。得られたゲノムDNAからポリメラーゼチェーンリアクション(以下PCR)法により5-HT_{1A}受容体遺伝子の断片を増幅した。PCR増幅産物を低温度溶解アガロースから分離抽出し、ウインシップの変法によるディデオキシ法により塩基配列を得た。

【結果】5-HT_{1A}受容体遺伝子は、1266bpからなるイントロンのない遺伝子と報告されていた。今回の研究では454番目から459番目の塩基配列がCCG CGTではなく、CGC GCC GCTであることを見出した。対応するアミノ酸もプロリン、アルギニンからアルギニン、アラニン、アラニンに変化していた。ただし、この変化は感情障害者だけでなく、正常コントロール群にも同様に見られた。また、大うつ病の症例1人では、294番目のGがAに置換していた。この症例は56歳の女性で家族歴がない、発症して1年未満であった。ハミルトンうつ病評価尺度は10点であった。ただし、対応するアミノ酸はともにバリンで変わらなかった。

【結論】今回検討した感情障害者50人、正常コントロール50人において454-459番目の遺伝子塩基配列

が CCG CGT ではなく CGC GCC GCT であったということは、この変化が疾患特異性ではないということである。したがって、5 HT_{1A} 受容体は従来の報告よりも1つ多い、422個のアミル酸より構成されていることがわかった。294番目の G が A に置換している症例があったが、ともにバリンをコードしており、アミノ酸には影響はなかった。これらのことは、感情障害における 5 HT_{1A} 受容体遺伝子が正常であることを示唆していると思われる。もっとも感情障害多発家系のような特殊な症例では、異常があるかもしれない。また、今後はエンハンサー、プロモーターといった 5 HT_{1A} 受容体の発現調節領域の検討も必要と思われる。

論文審査の結果の要旨

うつ病のような感情障害にセロトニンが関係しているのではないか、という考えは受け入れられつつある。現在まで、うつ病患者については、脳内または脳脊髄液中の 5 HIAA 量、脳のイミプラミン結合能、5 HT₁ 受容体結合能の低下、脳内 5 HT₂ 受容体結合能の上昇がみられている。セロトニンの受容体は 5 HT₁ から 5 HT₇ までが分類されているが、5 HT₇ までであるともいわれる。このなかで、5 HT₁ 受容体 (特に 5 HT_{1A}) と 5 HT₂ 受容体はとくにうつ病の病態に重要とされる。5 HT₁ 受容体と 5 HT₂ 受容体は相互に作用が拮抗しうつ病では 5 HT₁ 受容体の機能が低下し、5 HT₂ 受容体の機能は亢進していると考えられている。

感情障害は家系的にも見られ、一卵性双生児では一致率は約50%とされる。したがって感情障害の患者の受容体とくに 5 HT_{1A} の受容体に異常があるのではないかという考え方も出てくる。

申請者は感情障害 (大うつ病と双極性うつ病) の患者と正常人の 5 HT_{1A} 受容体の遺伝子ゲノム DNA の配列を PCR 法により増幅した DNA より解析した。その結果454から459番目の塩基配列が CCG CGT ではなく CGC GCC GCT であることを見いだした。対応するアミノ酸もプロリン アルギニンからアルギニン アラニン アラニンに変化していた。しかしこれは感情障害患者のみでなく、対照としたすべての正常人でもみられた。以上から 5 HT_{1A} 受容体のアミノ酸残基数は従来報告されていた421より一つ多い422個であることが分かったが、遺伝子のコード領域には感情障害の患者の遺伝子に特有の変化はなかったことが示された。

これに続きこの研究に関する次のような質問が出された。

- 1) 5 HT_{1A} 受容体の DNA の塩基配列が3塩基多いのは人種的なものか。
- 2) 受容体の G タンパクとの結合部位はどこか。
- 3) 遺伝子のエンハンサー、プロモーターの解析はどうか。
- 4) 5 HT_{1A} 受容体の脳内分布。
- 5) 5 HT_{1A} 受容体の前頭葉内の分布。

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も充分理解しており、博士 (医学) の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	教授	高田	明和		
	副査	教授	市山	新	副査	教授
	副査	教授	中原	大一郎	副査	助教授
						宮里
						勝政