



Childhood-onset schizophrenia and tryptophan hydroxylase gene polymorphism

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 関澤, 隆弘 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1276

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 423号	学位授与年月日	平成16年 3月23日
氏名	関澤隆弘		
論文題目	Childhood-onset schizophrenia and tryptophan hydroxylase gene polymorphism (児童期発症型統合失調症とトリプトファン水酸化酵素遺伝子多型)		

論文題目

Childhood-onset schizophrenia and tryptophan hydroxylase gene polymorphism
(児童期発症型統合失調症とトリプトファン水酸化酵素遺伝子多型)

論文の内容の要旨

[はじめに]

統合失調症は 100 人におよそ、ひとりの割合で発症し、その症状と経過は精神科疾患の中で最も重篤である。一卵性双生児における統合失調症の発症一致率は約 50%であり、このことから、統合失調症の発症には遺伝的要因の関与が示唆される。

トリプトファン水酸化酵素はセロトニン合成経路の律速酵素である。この酵素の遺伝子は 11 番染色体の短腕に位置し、イントロン 7 にはお互いに完全に連鎖している A218C と A779C の 2 つの 1 塩基多型が見ついている。統合失調症の症状形成とセロトニン系の機能異常との関連性を示唆する報告は多く、このような事実に基づいて、トリプトファン水酸化酵素の遺伝子多型に関する多数の研究が行われてきた。たとえば、漢民族では、統合失調症との関連性があるとされ、また、韓国では自殺企図の既往のある統合失調症との関連性が報告されている。しかし、それ以外の研究では、トリプトファン水酸化酵素の遺伝子多型と統合失調症との関連性は見出されていない。

さて、統合失調症の多くは思春期以降に発症する (成人期発症型統合失調症)。このことから、これまでのトリプトファン水酸化酵素の遺伝子多型と統合失調症との関連性をみた研究は、すべてが成人期発症型を対象としている。しかし、まれに児童期に発症するものがあり (児童期発症型統合失調症)、この児童期発症型は、成人期発症型に比べると、精神科的遺伝負因がより強く、病状も重篤である。このような理由から、児童期発症型統合失調症は遺伝的要因の関与がより濃密であると考えられる。よって、我々は児童期発症型統合失調症を対象に、トリプトファン水酸化酵素遺伝子多型 A218C の関わりを検討した。

[対象と方法]

対象は DSM-IV (精神障害の診断と統計マニュアル 4) の統合失調症診断基準に合致する 16 歳未満の患者 51 人 (男性 22 人、女性 29 人、平均年齢 20 歳) である。対照は年齢と性別比を一致させた健常者 148 人 (男性 65 人、女性 83 人、平均年齢 21 歳) である。全員に、この研究の方法と目的を十分に説明し、本人及び家族から文書による同意を得た。

血液から DNA を抽出し、PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) 法で A218C の遺伝子型を決定した。すなわち、制限酵素 Nhe I により切断される遺伝子を C、切断されない遺伝子を A とし、対立遺伝子または遺伝子型の頻度の違いを、患者と健常者の間で比較した。統計学的解析には χ^2 検定を用いた。

[結果]

A218C における遺伝子型の分布は、患者群と健常者群の間に統計学的な有意差はなかった ($\chi^2=3.71$, $df=1$, $p=0.16$)。しかし、対立遺伝子の頻度は、A が患者群で高い傾向にあった ($\chi^2=2.76$, $df=1$, $p=0.097$, odds ratio (OR)=1.47, 95% Confidence Interval (CI)=0.97-2.37)。そこで、患者群内で、遺伝子型 AA (対立遺伝子 A を 2 つ含む) の頻度を、そ

れ以外 (AC と CC を 1 グループにした。以後、AC/CC と表記。) と比較した。その結果、AA を持つ対象が児童期発症型統合失調症になる危険性は、AC/CC に比し、約 2 倍であり、この違いは有意水準に近接していた (OR=1.97、95% CI=0.91-4.22、 $\chi^2=3.59$ 、df=1、P=0.058)。

[考察]

児童期発症型統合失調症のトリプトファン水酸化酵素イントロン 7 の A218C 多型部位における対立遺伝子 A の頻度は、健常者と比べて高い傾向にあった。この場合の OR は 1.47 であり、このことから、児童期に対立遺伝子 A を少なくともひとつ持っている、統合失調症になる危険性が約 50% 増加する可能性が考えられる。しかし、この点については、さらに大きな標本での検討が必要である。

また、本研究から、遺伝子型 AC/CC と比べた時の遺伝子型 AA の OR は 1.97 であることが示された。このことから、対立遺伝子 A を 2 つ持つと、児童期発症型統合失調症に罹患する危険率が 2 倍に増えることが示唆される。

先に述べたように、成人期発症型統合失調症を対象としたこれまでの研究では、トリプトファン水酸化酵素と統合失調症との一致した関連性は見出されなかった。我々は、児童期発症型統合失調症という、遺伝的要因が強い標本を解析し、トリプトファン水酸化酵素の遺伝子多型との関連性を支持する結果を得た。

[結論]

我々は、健常者と比べて児童期発症統合失調症患者では、トリプトファン水酸化酵素遺伝子多型 A218C における対立遺伝子 A の頻度が高いことを見出した。

論文審査の結果の要旨

統合失調症は、一卵性双生児における発症一致率は約 50% であり、古くからその発症には遺伝的要因の関与が示唆されてきた。中でも、アンフェタミンなどの幻覚剤により統合失調症に類似した症状が誘発されることから、ドパミンやセロトニンなどの伝達物質の関与が注目され、関連酵素の遺伝子多型に関する研究が進められてきた。そのうち、セロトニン産生の律速酵素であるトリプトファン水酸化酵素 (TPH) の遺伝子多型は、人種によっては統合失調症との関連性が報告されている。しかし、今回対象とした児童期発症型統合失調症 (COS) では未報告である。統合失調症は 100 人に 1 人くらいと、まれな疾患ではないが、COS はその 100 人に 1 人くらいと少ないこともあり、遺伝子多型との関連を調べるのは容易ではない。しかし、本症は成人期発症型に比べて、精神科的遺伝負因がより強く、病状も重篤であり、遺伝的要因の関与が十分考えられるため、申請者は COS における TPH 遺伝子イントロンの A218C 遺伝子多型の頻度について検討した。

トリプトファン水酸化酵素遺伝子は 11 番染色体の短腕に位置し、イントロン 7 にはお互いに完全に連鎖している A218C と A779C の 2 つの 1 塩基多型が見ついている。今回対象とした A218C はイントロン 7 の 218 番目の塩基がアデニンかシトシンという 1 塩基多型である。

COS 群として、16 歳未満で DSM-IV (精神障害の診断と統計マニュアル 4) の統合失調症診断基準に合致した患者 51 人 (男性 22 人、女性 29 人、採血時平均年齢 20 歳、発症時平均年齢 13.5 歳) と、年齢と性別比を一致させた健常者 148 人 (男性 65 人、女性 83 人、

採血時平均年齢 21 歳) からなる対照群を対象とした。疾患群の症例は、申請者らの教室で本学附属病院、および関連病院で 1986 年から 1998 年までに集めたものである。対象者全員から文書による同意を得た上で、ヘパリン血 7ml を採取した。キアゲン社の抽出キットを用いて DNA を抽出し、PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) 法で A218C の遺伝子型を決定した。制限酵素 Nhe I により切断される遺伝子を C、切断されない遺伝子を A とし、対立遺伝子または遺伝子型の頻度の違いを、患者群と対照群で χ^2 検定を用いて統計学的に比較検討した。

結果として明らかになったことは、

- 1) A218C における遺伝子型の分布で、患者群と健常者群の間に統計学的な有意差はなかった ($p=0.16$)。
- 2) A アリルが患者群で高い傾向にあった ($p = 0.097$, odds ratio (OR) = 1.47, 95% Confidence Interval (CI) = 0.97-2.37) ので、患者群内で、遺伝子型 AA (A アリルのホモ接合体) の頻度を、それ以外 (C アリルのホモ、A と C のヘテロ; AC/CC と表記) と比較したところ、AA の個体の COS になるリスクは、AC/CC に比し約 2 倍であった (OR = 1.97, 95% CI = 0.91-4.22, $p = 0.058$)。

以上の結果から、申請者は、COS 患者では、TPH のイントロン領域の遺伝子多型、A218C における対立遺伝子 A の頻度が、健常者と比べて高い傾向にあると結論付けた。統計学的に有意差は見いだせなかったものの、A アリルを有することが罹患するリスクを倍加することを示唆したが、さらに症例数を集めて検討するとともに、他の遺伝子多型との関連性などについても更に検討していきたいとのことであった。本論文は、統合失調症の中で、まだ検討されていない稀な病型である COS を対象とし、セロトニン合成系の律速酵素である TPH の遺伝子多型を標的として検討し、有意義な結果を得たものであり、本症における遺伝学的な成果としては初めてのものであることを評価した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) トリプトファン水酸化酵素の他の遺伝子多型について
- 2) トリプトファン水酸化酵素遺伝子の発現部位、脳以外での発現について
- 3) トリプトファン水酸化酵素のイントロン SNPs の mRNA に及ぼす影響
- 4) A218C 多型が与える表現型の変化の分子機構
- 5) A218C 多型との連鎖不平衡の範囲
- 6) トリプトファン水酸化酵素のノックアウトマウスの表現型
- 7) トリプトファン水酸化酵素アイソザイムについて
- 8) 統合失調症に関連した染色体領域は、その Lod score は
- 9) PCR-RFLP 法の注意点
- 10) AA ホモ接合体の日本人以外の頻度

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、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 前川 真人
副査 堀田 喜裕 副査 養島 伸生