



## An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 八木, 敦子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/298">http://hdl.handle.net/10271/298</a>

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 468号	学位授与年月日	平成18年 3月15日
氏名	八木 敦子		
論文題目	An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder (COMT 遺伝子多型と覚醒剤精神病との相関研究)		

博士(医学) 八木 敦子

## 論文題目

An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder  
(COMT遺伝子多型と覚醒剤精神病との相関研究)

## 論文の内容の要旨

[はじめに]

覚醒剤は幻覚や妄想などの精神病様症状を惹起し、その長期連用により精神病様症状はしばしば遷延化する。これらの病態を覚醒剤精神病という。覚醒剤精神病は、早期消退型(覚醒剤中止後1か月以内に症状が消える)と遷延型(覚醒剤中止後1か月以上にわたり症状が持続する)に分類される。また、覚醒剤の長期使用者では、覚醒剤を中止しても、身体的あるいは精神的ストレスなどで精神病様症状が現れやすい。これを自然再燃(フラッシュバック)と呼んでいる。

覚醒剤はドパミンの遊離を促進し、また、ドパミンの再取り込みを阻害することから、覚醒剤精神病の病態発生にはドパミン系の機能亢進が関係していると信じられている。Catechol-O-methyltransferase (COMT)はドパミン代謝酵素で、その機能変化はドパミン系の活動に大きな影響を与えることが分かっている。COMTにはバリニン(val)型とメチオニン(met)型がある。met型COMTはval型COMTのvalがmetに置換したもので、その酵素活性はval型COMTの1/3から1/4である。従って、met型COMTを持つ者は、val型COMTを持つ者よりも、ドパミン代謝が減弱しており、従って、覚醒剤精神病に陥りやすいことが推測される。本研究はこの仮説を検証した。

[材料ならびに方法]

対象は覚醒剤群(n=143、男117、女26、平均年齢35.8歳、19-69歳)と健常群(n=200、男155、女45、平均年齢37.3歳、19-73歳)の2群である。覚醒剤群は、更に、臨床特徴により、早期消退型(n=80)と遷延型(n=63)に分けた。覚醒剤群については、自然再燃を経験した者(n=56)と、自然再燃を経験していない者(n=80)に分類した検討も行った。統合失調症や他の精神疾患を持つ者は対象から除外した。

DNAは末梢血から採取した。遺伝子多型の検討は定法に従い、 $\chi^2$ にて群間の対立遺伝子頻度と遺伝子型頻度の相違を調べた。少数項目に対してはStatXactプログラム(4版)のFreeman-Haltonテストを使用した。

本研究に使用したDNAは多施設共同研究により収集された。本研究は各研究機関の倫理委員会によって承認されており、全ての対象者について書面にて同意を得た。

[結果]

覚醒剤群と健常群の間には、COMTの遺伝子型、対立遺伝子頻度に有意差はなかった。しかし、遷延型覚醒剤群と健常群の対立遺伝子頻度に、統計学的には有意ではないものの、その傾向が認められた(p=0.071、オッズ比(OR)=1.46、95%CI=0.97-2.21)。

自然再燃を経験した覚醒剤群と健常群の対立遺伝子の頻度に有意差が認められた(p=0.018、OR=1.67、95%CI=1.09-2.57)。自然再燃を経験した覚醒剤群と健常群の間の遺伝子型には、統計学的には有意ではないものの、その傾向が認められた(p=0.065)。

自然再燃を男女別にみると、男性では、自然再燃を経験した覚醒剤群と健常群の対立遺伝子に有意差があった( $p=0.018$ ,  $OR=1.75$ ,  $95\%CI=1.10-2.79$ )。しかし、女性には有意差はなかった。更に、男性において、遷延型覚醒剤群の中で自然再燃を経験した者と、そうでない者を比較すると、遺伝子型の頻度に有意差があった( $p=0.045$ )。

#### 〔考察〕

覚醒剤はドパミンの遊離を促進し、さらに、ドパミンの再取り込みを阻害することにより、シナプス間隙のドパミン量を増加させる。この過剰なドパミンによりもたらされる後シナプス受容体の感受性亢進が覚醒剤精神病の病態発生の主要な部分を構成していると考えられている。事実、覚醒剤精神病の精神病様症状はドパミン遮断薬により消退する。また、動物実験により、後シナプスドパミン受容体の感受性が亢進すると、身体的ストレスや心理的ストレスでも、ドパミン関連性の異常行動(多動や常同行動)が誘発され、この現象がヒトの覚醒剤精神病の自然再燃に相当すると考えられている。met型COMTはドパミン代謝の低下を招き、そのことによりシナプス間隙のドパミン量が増加すると考えられる。この傾向は覚醒剤投与により一層顕著となると推測される。met型COMTを有する覚醒剤使用者では、このようにして、自然再燃の準備状態が形成されていくものと考えられる。

#### 〔結論〕

本研究の結果から、met型COMT(低活性型COMT)は覚醒剤精神病の自然再燃の病態発生に関与していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

覚醒剤(我が国ではメタンフェタミン単剤使用が95%以上を占める)は、依存性の高い薬物で、慢性使用により幻覚や妄想などを主症状とする覚醒剤精神病を誘起することがある。覚醒剤の脳に対する作用の特徴はドパミン遊離を促進し再取り込みと代謝を阻害することである。このことから、覚醒剤精神病の病態発生にはドパミン系の機能亢進が関係すると考えられている。しかしながら、覚醒剤精神病とドパミン代謝酵素の関係についてはまだ十分な情報が得られていない。Catechol-O-methyltransferase(COMT)はドパミン代謝酵素の一つで、その遺伝子(22番染色体長腕1の1の2の位置にありエクソンを有する)にはバリニン型とメチオニン型の多型(エクソン4のコドン158部位でのGからAの一塩基多型)がある。またメチオニン型COMTの酵素活性はバリニン型に比べ低く、3分の1から4分の1である。これらの知見から、ドパミン代謝酵素の個人差が覚醒剤精神病の病態に関与している可能性がある。そこで申請者は、COMT遺伝子の多型と覚醒剤精神病の重篤度の関連について調べた。

対象の選定と方法は以下の通りである。

薬物依存ゲノム解析研究グループJGIDA(浜松医科大学精神神経科を含む全国9組織)の関連各施設を受診した覚醒剤使用者143名(男117、女26、平均年齢35.8歳、19-69歳)と健常者200名(男155、女45、平均年齢37.3歳、19-73歳)である。覚醒剤使用群は、更に臨床特徴により、(1)早期消退型(覚醒剤中止後1か月以内に症状が消えた者:n=80)と遷延型(覚醒剤中止後1か月以上にわたり症状が持続する者:n=63)の2種類、および(2)自然再燃を経験した者(n=56)と経験していない者(n=80)の2種類に細分類した。統

