

氏名(国籍)	千 文 (中 国)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博 甲 第 4435 号		
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	<b>Single nucleotide polymorphism of <i>MDR1</i> and <i>ACTH-R</i> for evaluating HPA activity in schizophrenia and mood disorders</b> (統合失調症と気分障害患者の HPA 系に影響する <i>MDR1</i> と <i>ACTH-R</i> 遺伝子多型解析)		
主 査	筑波大学教授	博士(医学)	田 中 誠
副 査	筑波大学助教授	薬学博士	田 中 榮之介
副 査	筑波大学助教授	医学博士, 薬学博士	野 上 晴 雄
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	河 合 伸 念

### 論 文 の 内 容 の 要 旨

#### 目的:

統合失調症や気分障害患者では、視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系の異常が知られており、病因との関連から注目されている。HPA 系の異常は、デキサメサゾン (Dex) 抑制試験 (DST) やコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 負荷試験によって確認されているが、診断精度は高くない。その原因として、HPA 系の評価に影響すると考えられる *MDR1* と *ACTH-R* の遺伝子多型を調べ、これらが HPA 系評価におよぼす影響を考察した。

#### 対象と方法:

- 1) *MDR1* の遺伝子多型解析: 気分障害患者 62 人, 統合失調症者患者 121 人, およびコントロール群 160 人を対象に, インフォームドコンセントを得た後採血を行った。末梢血からゲノム DNA を分取し, PCR-SSCP と PCR-RFLP 法で以下の 5 カ所を解析した: -1517a T>C (プロモーター), -41a A>G (イントロン-1), 129T>C (エクソン 1b), 26 77G>T, A (エクソン 21), 3435C>T (エクソン 26)。
- 2) *ACTH-R* プロモーター領域の遺伝子多型解析: 気分障害患者 74 人, 統合失調症者患者 122 人, およびコントロール群 128 人を対象に, インフォームドコンセントを得て採血を行った。末梢血からゲノム DNA を分取し, *ACTH-R* プロモーター領域の -2bpT>C を PCR-RFLP 法で調べた。また, CRH 負荷試験における ACTH とコルチゾールの反応性については過去の文献を調査し, 日本人とドイツ人において比較した。

#### 結果:

- 1) *MDR1* について調査したいずれの変異部位のアリル頻度も, 統合失調症者患者とコントロール群との間に差はなかった。一方, 気分障害患者では -1517C, -41G, と -129C アリルの頻度がコントロール群と比較し有意に低かった。また, *MDR1* 2677A のアリル頻度と G/A, A/A 遺伝型は, コントロール群と比べ有意

に高かった。ハプロタイプ解析においては 129-2677-3435 (T-A-C) 頻度はコントロール群と比較して有意に高かった。

2) 気分障害および統合失調症患者における *ACTH-R* 変異アリル (C) 頻度は、コントロール群と比較して差はなかった。しかし、このアリル頻度と C/C 遺伝型は、報告されているドイツ人での頻度に比較して有意に高かった。報告されている CRH 負荷試験の血中 ACTH/cortisol 比を日本人とドイツ人で比較したところ、日本人ではドイツ人と比較して高い傾向を認めた。

考察：

精神疾患患者の *MDR1* 遺伝子多型を解析したところ、プロモーター領域 (-1517T>C), インترون (-41a A>G), エクソン 1b (-129T>C), エクソン 21 (2677G>A, T) のいずれにおいてもコントロール群と違いが認められ、-1517, -41a, -129 ではいずれも野性型アリル頻度が、2677 では変異型アリル (A) が、気分障害患者で有意に高いことが分かった。-1517, -41a, -129 遺伝多型はリンクしており、-129 での野生遺伝型が胎盤におけるトランスポータータンパク (P-gp) 発現上昇と関連することから、気分障害患者で P-gp の発現の高い患者が多いと考えられた。このような患者では、Dex の脳内移行が低下すると考えられ、DST においてコルチゾール抑制に影響する一因と考えられた。また、129-2677-3435 (T-A-C) ハプロタイプは気分障害と関連する可能性がある。一方、精神疾患患者における *ACTH-R* プロモーター領域遺伝子多型は、本疾患と関連しない遺伝子と考えられた。しかし、文献値 (ドイツ人) と比較して日本人で変異アリル頻度が 3 倍以上高く、ACTH 感受性の低い人の割合が日本人で多いことが示唆された。このことは、過去に報告された CRH 負荷試験における ACTH/cortisol が、ドイツ人と比較して日本人で高いことから支持される。本遺伝子多型が CRH 負荷試験の結果におよぼす影響は、ドイツ人と比較して日本人で大きいと考えられる。

結論：

DST と CRH 負荷試験に関連する遺伝因子として、*MDR1* と *ACTH-R* の遺伝子多型を解析し、それぞれに影響する可能性が示唆された。即ち、*MDR1* では気分障害患者と対象の被験者間で、*ACTH-R* は日本とドイツの人種間で、その遺伝子多型の頻度に差が認められた。精神疾患を対象に、HPA 系の検査に両試験を用いる場合、これらの遺伝子多型に基づいて結果を評価することが、診断精度の向上に重要であると考えられる。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文の内容は、筆者が気分変調患者や統合失調症患者において、HPA 系の異常を有することに着目し、DST や CRH 負荷試験結果に影響を与える可能性のある *MDR1* 遺伝子や *ACTH-R* プロモーター領域の遺伝子多型を解析したもので、その第 1 章は学術雑誌 Biol Pharm Bull (2006) へすでに掲載されている。本研究の結果は、予め上記遺伝子多型を検索することで、今まで検出感受性が悪かった DST や CRH 負荷試験の信頼性を高め、気分変調患者の早期発見や診断技術の進歩に結びつく発展性を有した貴重な基礎研究である。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。