

氏名(本籍)	田中俊輔(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第6208号
学位授与年月日	平成24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>DPP6 遺伝子と抗精神病薬誘発性遅発性ジスキネジアとの関連</b>
主査	筑波大学教授 博士(医学) 朝田 隆
副査	筑波大学教授 博士(医学) 土屋 尚之
副査	筑波大学講師 博士(理学) 梶 和子
副査	筑波大学准教授 医学博士 岩本 義輝

## 論文の内容の要旨

### (目的)

統合失調症などの治療に用いられる抗精神病薬の副作用の一つである遅発性ジスキネジア (TD : tardive dyskinesia、以下 TD) は持続的なくねるような異常運動が、顔面、口、舌、手、足に出現する神経症状であり、重篤で難治性になるものも多い。発症の有無については個人差があり、精神疾患の最適な治療のための薬剤選択を行う上での大きな足枷となっている。そのため、TD 発症を未然に防ぐことを目的とした病態解明、およびリスク因子の同定が急がれている。

病態についてはドーパミン超感受性仮説をはじめとする様々なモデルが提唱されているが、未だ仮説の域を出ていない。

家族集積性があることなどから、遺伝子要因の関与があることが推測されており、疾患感受性に関わるいくつかの候補遺伝子が報告されているが、複数の施設から一貫し追認されている決定的な遺伝子はまだ見つかっていない。TD のゲノムワイド関連解析 (GWAS) については本研究を含む当研究グループのもの他に米国での CATIE 試験を対象としたもののみである。

本研究の目的は TD のゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study : GWAS) を行い、新規の TD 発症脆弱性遺伝子を同定し、さらに TD の分子病態の一部を解明することを目指したものである。

### (対象と方法)

統合失調症患者で TD の認められた群 (TD 群、n = 61) と TD の認められなかった群 (nTD 群、n = 61) に対し、Illumina HumanHapCNV370 SNP array を用いてゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study : GWAS) を行い、関連 P 値が低く TD との関連が強いと判断された Top10 SNPs に着目して独立サンプル (TDn=36 vs.nTDn=138) を用いて確認解析を行った。同定された関連遺伝子について、オーストラリア人 (ヨーロッパ人) および日本人の統合失調症患者および非発症者由来のヒト死後脳前頭前野と抗精神病薬 (ハロペリドール) 投与後のマウスおよび対象とした生理食塩水投与後のマウスの脳5つの部位 (前頭葉、線条体、視床、海馬、中脳) における当該遺伝子の発現と TD 関連 SNP との関連を TaqMan® リアルタイム PCR エクスペクションアッセイ法を用いて解析した。

## (結果)

GWASの結果、Top10 SNPsの中にDPP6 (dipeptidyl peptidase-like protein 6) 遺伝子上にある3SNPsが含まれていた。最も関連強かったSNPrs6977820はTaqman法による確認解析によっても有意な関連が認められた(総サンプルにおける $P=4.6 \times 10^{-6}$ , Odds比2.32)。

このSNPはDDPP6遺伝子の第一イントロンに位置しており、これを含む連鎖不平衡(LD)ブロッキングはエクソンには及んでいなかった。

rs6977820のリスクアレルはヒトの死後脳の前頭皮質においてDPP6遺伝子の発現低下と有意に関連していた。また、ハロペリドールの長期投与を行ったマウスの脳では生理食塩水投与群のマウスに比べ、4つの部位(前頭葉、線条体、海馬、中脳)においてDPP6遺伝子発現の上昇が確認された。

## (考察)

DPP6はその相同性からプロテアーゼ活性をもつdipeptidyl aminopeptidase familyとして分類されるが、酵素活性部位に変異があるために、酵素としての機能は失われていると考えられている。

DPP6の機能に関しては完全に解明されていないが、電位依存性カリウムチャンネルの一種であるKv4の補助サブユニットを構成していることはよく知られている。このKv4チャンネルはドーパミン作動性ニューロンの活動を調節すると言われており、また、先行研究において抗精神病薬投与によるKv4チャンネル遺伝子発現の亢進が見られることが報告されている。さらに抗精神病投与によるドーパミン神経の活動の低下はKv4の機能亢進によるものであるという報告もある。

本研究結果は抗精神病薬によって誘導されるKv4/DPP6の機能亢進に対して、亢進が起こりにくい遺伝要因をもつものがあり、亢進機能が低下したものがTDを罹患しやすいことを示しており、発見されたDPP6遺伝子の多型はTDのドーパミン超感受性仮説(super sensitivity)に関係していると推定された。

## 審査の結果の要旨

統合失調症は、精神科領域で最も重要な疾患であるが現時点では、これに対する根本的な治療法は存在せず、対症的な薬物療法が行われている。こうした抗精神病薬の服用により、統合失調症の症状はかなり制御が可能となる。ところがこれらの薬剤によって遅発性ジスキネジアに代表される錐体外路症状など様々な副作用を生じる結果、患者の生活に大きな障害をもたらすことが希でない。原則として統合失調症患者では、一生に亘って継続した服薬が求められるだけに、これは実に重要な問題である。それだけに従来より遅発性ジスキネジアの予防という観点から、病態の解明や危険因子の同定が試みられてきたがいずれも仮説の域を出るものではなかった。

そのような背景に立って、本研究はゲノムワイド関連解析により、遅発性ジスキネジア発症脆弱性遺伝子を同定し、機能解析によって遅発性ジスキネジアの分子病態解明を試みたものである。対象は統合失調症患者で遅発性ジスキネジアがみられる者(61名)とみられない者(61名)である。ゲノムワイド関連解析により遅発性ジスキネジアと関連が深いと判断されたトップテンSNPsに注目して、別のサンプル(遅発性ジスキネジアがある者36名とない者138名)で確認解析を行った。ここで同定された関連遺伝子についてヒト死後脳の前頭前野と抗精神病薬投与後のマウス脳における当該遺伝子の発現と遅発性ジスキネジア関連SNPとの関連を解析した。その結果、ドーパミン作動性ニューロンの活動を調整しているKv4チャンネルの補助サブユニットであるDPP6遺伝子上に存在する3SNPsが同定された。最も関連の強かったSNPrs6977820は確認解析においても有意な関連を示し、このリスクアレルはヒト死後脳の前頭皮質においてDPP6遺伝子の発現の低下と有意に関連していた。

このような結果から、抗精神病薬により本来はDPP6遺伝子の発現レベルが上がる反応を生じるが、その

ような反応の乏しさが遅発性ジスキネジアの脆弱性や病態に関わると結論している。

このように本論文は、遅発性ジスキネジアの予防という観点から、個々の統合失調症患者において最適な薬剤選択を行うために有用な知見を示している。

平成 23 年 12 月 22 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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。