【186】

氏　名（本籍）	太刀川　弘　和（茨　城　県）（たちかわ　ひろかず）
学位の種類	博　　士（医　　学）
学位記番号	博　甲　第　2382　号
学位授与年月日	平成12年3月24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	医学研究科
学位論文題目	Genetic Polymorphisms of the CCK-AR, CCK-BR and CCK Genes : Association Study with Schizophrenia （CCK-A，B受容体及びCCK遺伝子の遺伝的多型：精神分裂病との相関研究）
主　査	筑波大学教授　医学博士　久　保　武　士
副　査	筑波大学教授　医学博士　濱　口　秀　夫
副　査	筑波大学教授　医学博士　中　井　利　昭
副　査	筑波大学教授　医学博士　三　輪　正　直

論文の内容の要旨

（目的）

精神分裂病（分裂病）の有力な原因遺伝子は未だ同定されていない。薬理学的知見から提唱された分裂病のドーパミン過剰仮説に基づき，従来ドーパミン受容体遺伝子と精神分裂病との相関研究が行われたが，ドーパミン神経系と相互作用する他の神経伝達物質やその受容体の遺伝子が分裂病と関連している可能性も考えられる。本研究では，ドーパミン神経系に存在し，相互作用によりドーパミン放出に影響を与える神経ペプチドであるCholecystokinin（CCK）及びその受容体CCK-A，Bが，分裂病の病因に関与している可能性を明らかにすることを目的に，CCK-A，B受容体ならびにCCKの遺伝子解析を行い，その遺伝的多型を指標として分裂病との相関研究を行った。

（方法）

DSM-IVの診断基準を満たす83名の分裂病患者および100名の対照者を対象として血液を採取し，DNAを抽出した。次に抽出DNAから各遺伝子のpromoterとexon領域をPCR増幅し，全例SSCP analysisで解析した。band patternより変異が疑われるものは直接DNA sequenceを行い，塩基配列を決定した。続いてχ^2検定及びFisherの直接確率検定を用いて多型性変異の遺伝子頻度，変異型頻度を分裂病群と対照群の間で比較した。更に分裂病の異種性を考慮し，病型などの臨床分類に分けた検討も行った。

（結果）

CCK-A受容体遺伝子では，従来報告のある多型の他に新たに5つの多型性塩基置換がみつかり，このうちpromoter領域の201Aの遺伝子頻度は分裂病群で有意に高値であった（P=0.018）。この遺伝子頻度は，臨床病型のうち妄想型が対照群に比して有意に高値であった（P=0.027）。しかし多重検定を考慮したBonferroni補正後，これらの有意差は消失した（P=0.09，P=0.14）。CCK-B受容体遺伝子においては，従来の多型の他に新たに3つの多型性塩基置換がみつかり，-215 C→Aの変異型頻度は分裂病群が高かったが，Bonferroni補正後有意差は消失した。CCK遺伝子では，既報告の多型に加え新たに1つ多型性塩基置換がみつかり，各多型の遺伝子頻度および変異型頻度は分裂病群と対照群で差を認めなかった。

（考察）

CCK-A受容体遺伝子の201A遺伝子頻度は対照群と比較して分裂病群，このうち病型では妄想型において高かったが，その有意差はBonferroni補正後消失したため，Type I errorと考えられた。しかし多重検定の補正後も分裂病群における201A遺伝子頻度が高い傾向を示したことから，今後検体数を増やして検討する必要がある。CCK-B受容体およびCCK遺伝子の多型性塩基置換の変異遺伝子頻度，変異型頻度は分裂病群と対照群に差がなく，臨床分類との関連も否定的である。今回新たにみつかった多型性変異は，遺伝子転写やsplicing，受容体の機能に影響を与える可能性があるが，その明確な意義は未だ不明であり，promoter領域の変異に関しては，転写活性の測定などの検討が必要である。

審査の結果の要旨

本論文はCCK，CCK受容体の遺伝子多型と精神分裂病との相関研究である。現在分裂病の候補遺伝子の探索は世界各国で行われているが，いまだ確定的な結果は見出されていないという。最新の分子遺伝学的手法を用いてこの難題に取り組んだ太刀川弘和氏の努力は十分に評価に値する。被験者には説明と同意を得，研究自体も筑波大学医の倫理特別委員会の承認を得ていることから，倫理的側面についても十分配慮がなされている。従来報告にない多型性変異を見出した医学的意義は深く，結果の統計学的解釈も適切である。既に2つに分けて投稿した論文は国際的な英文雑誌（American Journal of Medical Genetics）に受理され，印刷中であり，博士論文として十分な要件を満たすばかりでなく，この研究領域の発展に寄与するものと思われる。

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。