

機関番号：23803

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890215

研究課題名（和文）

精神疾患脆弱性、および薬物応答性に関わる因子の探索

研究課題名（英文）

Explore genetic factors associated with susceptibility to psychiatric disorders and psychiatric-drug responsiveness

研究代表者

井上 和幸 (KAZUYUKI INOUE)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：90514589

研究成果の概要（和文）：

精神疾患脆弱性や薬物応答性は遺伝的要因との関与が知られており、その遺伝的要因を明らかにすることで、精神疾患の重症化を防ぎ、また、適正な薬物治療を行うことが可能となる。本研究では、精神疾患脆弱や薬物応答性の遺伝的要因を探索するために、まず日本人健常者での精神疾患脆弱性に関わる遺伝子多型データの蓄積を試みた。解析した遺伝子多型の一部は、これまで日本人での頻度報告がなく、精神疾患脆弱性、および治療薬応答性を検討する上で、有益なデータとなると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

It is known that genetic factors are related to susceptibility to psychiatric disorders and psychiatric-drug responsiveness. If these genetic factors are clearly identified, there is a possibility for administering appropriate medication to prevent psychiatric illness from increasing in severity. In order to find out the genetic factors between susceptibility to psychiatric disorders and psychiatric-drug responsiveness, this research attempted to accumulate gene polymorphism data of healthy Japanese population. Up to now, there has been no genetic frequency information in part of polymorphisms our examined on the Japanese population. The findings may be useful for investigating the genetic factors concerning susceptibility to psychiatric disorders and psychiatric-drug responsiveness in Japanese population.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,070,000	321,000	1,391,000
2010 年度	970,000	291,000	1,261,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,040,000	612,000	2,652,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医療系薬学

キーワード：精神疾患、遺伝子多型、脆弱性

### 1. 研究開始当初の背景

日本での年間自殺者は3万を超え、大きな社会問題となっている。自殺者の多くはうつ病を含む精神疾患に罹患していることが多く、早期に各精神疾患を診断し、精神療法、薬物療法を含めた最適な治療を行うことが必要であるが、精神疾患という特殊上、重症化してから受診することが多い。また、精神科を受診する際においても、必要に応じて薬物治療を施すが、薬剤の効果判定には少なくとも服用後2-4週間程度の期間が必要であり、その期間の患者の精神的・経済的苦痛は計り知れないものとなる。精神疾患の脆弱性、治療薬応答性は遺伝的要因の関与が示唆されており、遺伝的要因からのアプローチも重要であると考えられている。精神疾患には主に単極性うつ病、双極性うつ病、および統合失調症が知られており、これら精神疾患の遺伝的背景についての検討は数多くなされている。疾患脆弱性や薬物応答性に関わるものとして、これまで、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンのモノアミン神経伝達物質に関わる遺伝子多型、またはその生合成や代謝に関わる酵素の遺伝子多型、さらには、モノアミンの取り込みに関わるセロトニントランスポーター (5HTT)、ノルアドレナリントランスポーター (NAT)、ドパミントランスポーターなどの輸送担体、脳由来神経栄養因子 (BDNF) などの神経栄養因子、Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) や Piccolo (PCLO) などの疾患感受性遺伝子である。しかしながら、これまでの報告ではこれら遺伝子単体での疾患脆弱性、および薬物応答性への検討であり、複数の遺伝子を統合的に考慮した検討はなされていない。遺伝的要因による

影響を把握するためには、1つの遺伝子による影響ではなく、複数の遺伝子を考慮した統合的なアプローチが必要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、精神疾患脆弱性や薬剤応答性に関わる遺伝的要因を探索し、複数の遺伝子による影響について検討することを目的としている。

### 3. 研究の方法

日本人健常者約 250 名において、精神疾患の脆弱性に関わると予想される遺伝子多型解析を行った。なお、本研究は静岡県立大学倫理委員会等の承認を得て実施した。対象者から供与された末梢血より、キットにより、ゲノム DNA を抽出した。その後、得られたゲノム DNA を用いて、精神疾患脆弱性に関わると予想される遺伝子のうち、5HTT、NAT、ドパミン D2 受容体 (DRD2)、セロトニン 2A 受容体 (5HT2A)、BDNF、cAMP response element binding protein 1 (CREB1)、PACAP、PCLO の多型について解析を行った。方法はダイレクトシーケンス法、PCR-RFLP 法、アレル特異的 PCR 法等により解析した。PCR-RFLP 法の RFLP は Restriction Fragment Length Polymorphism (制限酵素断片長多型) の略であり、標的とする変異部位を認識する制限酵素が存在する場合の変異検出に用いられる。変異部位を含む領域を PCR により増幅した後、得られた PCR 産物を制限酵素により処理を行う。処理後の PCR 産物の断片の長さにより、遺伝子型を判別する。一方、アレル特異的 PCR 法は、多型 (特に一塩基変異 (SNP)) を検出する際に用いられる手法の一つである。具体

的には、標的とする SNP 部位を含むプライマーを用いて、標的遺伝子の増幅の有無により、遺伝子型を判別する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 5HTT

5HTT はシナプスにおいて神経伝達物質セロトニンの再取り込みに関わっており、SSRI や SNRI などの作用部位として知られている。5HTT には、プロモーター領域の 44 塩基挿入欠失多型である 5HTTLPR、第 2 イントロンにおける Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) 多型である 5HTTVNTR、さらに SNP である rs25531 などが知られ、本研究ではこれら 5HTTLPR, 5HTTVNTR, 5HTT rs25531 について解析を行った。5HTTLPR, 5HTTVNTR の遺伝子多型頻度はこれまでの日本人での報告、および我々が以前解析したうつ病患者のアレル頻度との間に有意差は認められなかった。5HTT rs25531 に関しては、日本人での詳細な頻度報告がなく、本研究で得られた結果は、精神疾患脆弱性等を検討する上で有用なデータであると考えられた。

##### (2) NAT

NAT はシナプスにおいて神経伝達物質ノルアドレナリンの再取り込みに関わっており、SNRI などの作用部位として知られている。本研究では、NAT 遺伝子多型のうち、プロモーター領域における SNP である NAT rs2242446 について解析を行った。NAT rs2242446 遺伝子多型頻度はこれまでの日本人でのアレル頻度報告との間に有意差は認められなかった。

##### (3) DRD2

DRD2 はドパミン受容体 (DR) の一種で、非定型抗精神薬などの作用部位として知られて

いる。DRD2 と関連のある SNP、DRD2/ANKK1 TaqI A について解析した。DRD2/ANKK1 TaqI A 遺伝子多型頻度はこれまでの日本人でのアレル頻度報告との間に有意差は認められなかった。

##### (4) 5HT2AR

5HT2AR はセロトニン受容体 (5HTR) の一種で、非定型抗精神薬などの作用部位として知られている。本研究では、5HT2AR 遺伝子多型のうち、プロモーター領域における SNP である -1438G>A について解析した。5HT2A -1438G>A 遺伝子多型頻度はこれまでの日本人での報告、および我々が以前解析したうつ病患者のアレル頻度との間に有意差は認められなかった。

##### (5) CREB1

CREB1 はセロトニンやノルアドレナリンの受容体結合後のシグナル伝達においてリン酸化により活性化され、後述する BDNF などの遺伝子発現を増加させることが知られている。CREB1 の遺伝子多型のうち、SNP である CREB1 rs4675690 において、新たにアレル特異的 PCR 法による系を構築して、解析を行った。CREB1 rs4675690 は日本人での詳細な頻度報告がなく、本研究で得られた結果は、精神疾患脆弱性等を検討する上で有用なデータであると考えられた。

##### (6) BDNF

BDNF は神経栄養因子の一種で中枢神経系におけるシナプス可塑性や神経新生に重要な役割を果たしていることが知られている。BDNF 遺伝子多型のうち、SNP である BDNF rs6265 について解析を行った。BDNF rs6265 遺伝子多型頻度はこれまでの日本人での報告、および我々が以前解析したうつ病患者の

アレル頻度との間に有意差は認められなかった。

(7) PACAP

PACAP はシナプス可塑性や神経前駆細胞の分化に関わっていることが知られている。PACAP 遺伝子多型のうち、SNP である PACAP rs1893154, rs2856966 について解析を行った。PACAP rs1893154, rs2856966 遺伝子多型頻度はこれまでの日本人でのアレル頻度報告との間に有意差は認められなかった。

(8) PCLO

PCLO は中枢神経系シナプスのシナプス前終末において神経伝達物質の放出に関わっていることが知られている。PCLO 遺伝子多型のうち、SNP である Piccolo rs2522833 について解析を行った。Piccolo rs2522833 は日本人での詳細な頻度報告がなく、本研究で得られた結果は、精神疾患脆弱性等を検討する上で有用なデータであると考えられた。

本研究での遺伝子解析結果では、5HTTLPR, 5HTTVNTR, NAT rs2242446, DRD2/ANKK1 TaqI A, 5HT2A -1438G>A, PACAP rs1893154, rs2856966 において、これまでの日本人でのアレル頻度報告との間に有意差が認められなかったことから、我々が収集した検体に関して偏りが無いものであることが考えられた。また、5HTT rs25531, CREB1 rs4675690, PCLO rs2522833 においては、これまで日本人での詳細なアレル頻度報告がなく、精神疾患脆弱性、および薬剤応答性を検討する上で有用なデータとなることが考えられた。現在、精神疾患患者の遺伝子解析を行っており、各遺伝子多型の疾患脆弱性、および薬物応答性について検討し、随時結果を報告する予定である。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計1件)

安藤 奈津子、井上 和幸ほか うつ病脆弱性に関わる遺伝的因子の探索 日本薬学会第131年会 2011年3月29日 静岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 和幸 (INOUE KAZUYUKI)  
静岡県立大学・薬学部・講師  
研究者番号：90514589

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

安藤 奈津子 静岡県立大学・薬学部・大学生  
鈴木 絵莉 静岡県立大学・薬学部・大学生