

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19775

研究課題名(和文) 薬剤性パーキンソニズムにおけるシナプトタグミンファミリーの関与についての研究

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of the synaptotagmin gene family in drug-induced parkinsonisms.

研究代表者

林 岳宏 (HAYASHI, TAKEHIRO)

鹿児島大学・医歯学域医学系・助教

研究者番号：40747151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗精神病薬を内服中に顕著なパーキンソニズムを呈した統合失調症患者を対象に、シナプトタグミンファミリーの遺伝子解析を行ったところ、薬剤性ジストニアを認めた症例において、Synaptotagmin 遺伝子の intron 4 にヘテロ接合性に新規変異 c.-18+47G/A を認めた。また、解析を進めていく中で、統合失調症症状を呈した 22q11.2 欠失症候群患者の 2 症例において、抗精神病薬による薬剤性パーキンソニズムに違いを認めた。

研究成果の概要(英文)：We performed a comprehensive mutation analysis of the synaptotagmin gene family in schizophrenic patients with drug-induced parkinsonisms. We found a novel heterozygous mutation, c.-18+47G/A, in intron 4 of the Synaptotagmin 1 gene in a patient with drug-induced dystonia. In addition, we found different patterns of drug-induced parkinsonisms in 22q11.2 deletion syndrome patients with schizophrenia-like psychosis.

研究分野：分子精神医学

キーワード：統合失調症 薬剤性パーキンソニズム シナプトタグミン

## 1. 研究開始当初の背景

近年、統合失調症患者の治療においては、ドパミンD2 受容体を遮断する抗精神病薬の有効性が確立され、神経伝達物質関連受容体遮断が治療のターゲットとなっている。抗精神病薬の有害事象としてパーキンソニズムが出現し、その程度には個体差があることが知られている。薬物動態学的には、cytochrome P450(CYP) による代謝における遺伝子多型により、薬の投与に対する有害事象の個体差が生じることがよく知られている。しかし、プレシナプスの神経伝達物質放出過程における個体差が、抗精神病薬の有害事象の個体差にどの程度影響するかは、十分解明されていない。神経伝達物質放出に関して、シナプトタグミン1 がカルシウムセンサーとして関与していることが明らかとなり、その放出機構が明らかになりつつある。哺乳類には、少なくとも15 種類のシナプトタグミンが存在すると考えられており、神経伝達物質放出においてシナプトタグミンファミリーの果たす役割が大きいと考えられている。薬剤性パーキンソニズムの個体差において、シナプトタグミンファミリーが分子的に関与している可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究ではシナプトタグミンファミリーの遺伝子群に対し、コピー数変異 (Copy Number Variants: CNV) を含めた包括的遺伝子変異解析を行い、薬剤性パーキンソニズムの個体差におけるシナプトタグミンファミリーの分子的な関与を検討することを目的としている。一般的な遺伝子変異解析では同定できない微細な欠失変異や繰返し配列の同定を目指し、解析を行う。ドパミンを含む神経伝達物質放出機構などとの機能関連が明らかになると、個体差に合わせた病気の治療を行うオーダーメイド医療につながる。また、他の向精神薬における有害事象の個体差の更なる解明にもつながる。

## 3. 研究の方法

抗精神病薬を内服中に顕著なパーキンソニズムを呈した統合失調症患者を対象に、Synaptotagmin 遺伝子全領域に渡るリシーケンシングを行った。特に、薬剤性ジストニア を認めた5 症例において、Synaptotagmin 遺伝子の上流領域を含めた全エクソンのリシーケンシング解析を行った。

さらに、統合失調症症状を呈した22q11.1 欠失症候群患者において、新規に抗精神病薬を投与する過程において、有害事象の発生について詳細な評価を行った。その上で、顕著なパーキンソニズムを呈した他の22q11.1 欠失症候群患者との臨床表現型の違いについて、詳細に比較・検討を行った。

## 4. 研究成果

薬剤性ジストニア を認めた統合失調症患者5 症例のうち1 症例において、Synaptotagmin 遺伝子の intron 4 にヘテロ接合性に新規変異 c.-18+47G/A を認めた(図1)。同変異はこれまで SNP としての報告はない。健常者50人(100アリル)においてリシーケンシング解析を行ったが、同部位の変異は認めなかった。同部位の変異によりスプライシング異常を来し、神経伝達物質に何らかの影響が加わった結果、抗精神病薬による薬剤性ジストニアが発症した可能性が考えられた。プレシナプスの神経伝達物質放出過程における個体差が、抗精神病薬の有害事象の個体差に影響する可能性が示唆された。今後はさらに症例数を増やして解析する必要がある。

また、統合失調症症状を呈した 22q11.2 欠失症候群患者の2 症例において、抗精神病薬による薬剤性パーキンソニズムに違いを認めた。22q11.2 欠失症候群は、ヒト第22番染色体長腕11.2の微細欠失を原因とする症候群であり、身体奇形症候群に加え高率に統合失調症症状を呈する。症例1は緊

張病様症状を呈し、症例2は強迫症状から幻覚妄想状態に移行した。症例1は19歳女性。X年1月に活発な幻覚と被害妄想を認め、A精神科病院を受診し統合失調症と診断された。治療抵抗性であり同年7月にB病院精神科に入院した。口蓋裂の既往や顔面小奇形を認め、FISH法による22q11.2欠失症候群の検査を行い、同診断に至った(図2)。薬物療法では少量の抗精神病薬で強い錐体外路症状を呈した(図3)。症例2は21歳男性。X-8年10月、窓が閉まっているか何度も確認する確認強迫を認め、同年11月にB病院精神科を受診した。顔面や手の小奇形と心房中隔欠損などを認め、FISH法による22q11.2欠失症候群の検査を行い、同診断に至った(図4)。その後、C病院で経過観察されていたが、X年10月に幻覚と被害妄想が出現した。抗精神病薬が開始されたが症状の改善に乏しく、希死念慮が出現した為、X+1年1月にB病院に入院した。入院後、抗精神病薬増量により精神症状は改善した(図5)。本症例では、抗精神病薬の開始時を除き、錐体外路症状は目立たなかった。2症例は、抗精神病薬に対する反応性が異なっており、何らかの修飾因子により表現型に差異が生じたことが示唆された。

図1

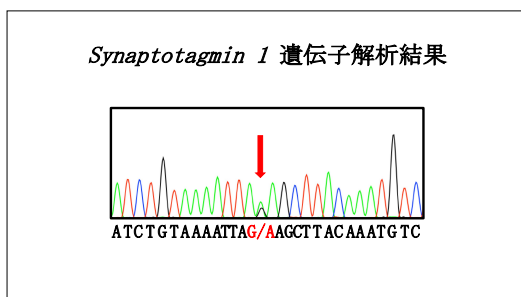


図2

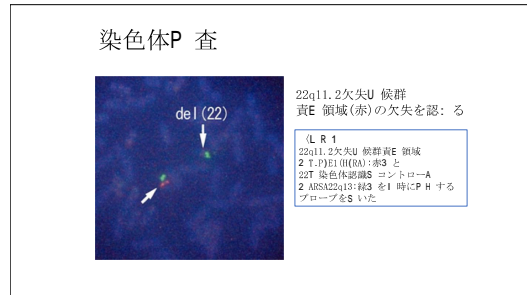


図3

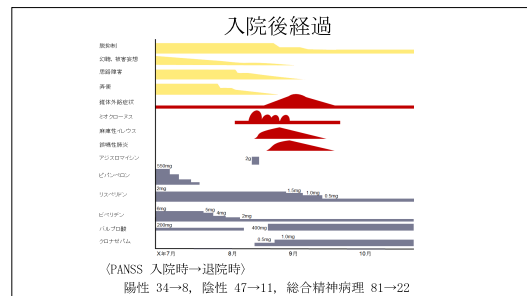


図4

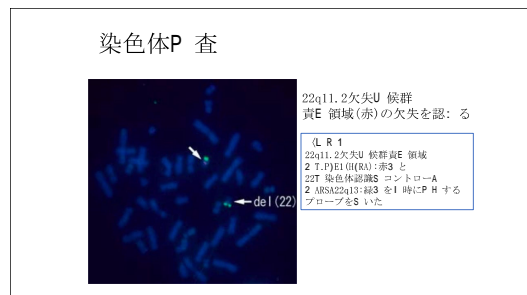
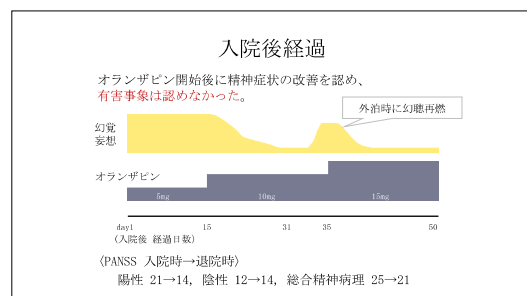


図5



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Chorein interacts with -tubulin and histone deacetylase 6, and overexpression preserves cell viability during nutrient deprivation in human embryonic kidney 293 cells. , FASEB Journal ,30 巻 11 号 (頁 3726 ~ 3732) ,2016 年 11 月 ,Natsuki Sasaki, Masayuki Nakamura, Akiko Kodama, Yuka Urata, Nari Shiokawa, Takehiro Hayashi, Akira Sano  
DOI:10.1096/fj.201500191RR, 研究論文 (学術雑誌), 査読有り, 共著

[学会発表](計 9 件)

今村 研介, 林 岳宏, 安藤 充止, 富永 圭吾, 佐々木 なつき, 石塚 貴周, 春日井 基文, 中村 雅之, 佐野 輝  
解離性障害が疑われた高齢初発てんかんの一例  
第 97 回鹿児島精神神経学会  
2017 年  
有村 尚也, 肝付 洋, 笠毛 溪, 林 岳宏, 春日井 基文, 中村 雅之, 佐野 輝  
統合失調症の診断で治療中に神経梅毒の診断に至った一例  
第 113 回日本精神神経学会学術総会  
2017 年  
田川 真一郎, 林 岳宏, 前田 冬海, 神田 英介, 肝付 洋, 春日井 基文, 鮫島 三恵子, 鮫島 秀弥, 中村 雅之, 赤崎 安昭, 佐野 輝  
抗精神病薬に対する反応性が異なる 22q11.2 欠失症候群の 2 症例  
第 69 回九州精神神経学会  
2016 年  
富永 佳吾, 林 岳宏, 肝付 洋, 石塚 貴周, 春日井 基文, 中村 雅之, 佐野

輝

一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法の治療効果判定に前頭葉機能検査が有用であった一例  
第 69 回九州精神神経学会  
2016 年  
片野田 和沙, 林 岳宏, 富永 佳吾, 酒井 明日美, 福田 恭哉, 石塚 貴周, 肝付 洋, 春日井 基文, 中村 雅之, 西郷 隆二, 高嶋 博, 佐野 輝  
パーキンソン病の抗うつ薬抵抗性のうつ病に対しドパミンアゴニストが奏功した 3 例  
第 69 回九州精神神経学会  
2016 年  
有村 尚也, 肝付 洋, 林 岳宏, 石塚 貴周, 春日井 基文, 中村 雅之, 佐野 輝  
髄液検査が鑑別に有用であった認知症の一例  
第 95 回鹿児島精神神経学会  
2016 年  
林 岳宏, 前田 冬海, 神田 英介, 田川 真一郎, 肝付 洋, 春日井 基文, 鮫島 三恵子, 鮫島 秀弥, 中村 雅之, 赤崎 安昭, 佐野 輝  
統合失調症症状を呈した 22q11.2 欠失症候群の 2 症例  
第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学会大会合同年会  
2016 年  
富永 佳吾, 林 岳宏, 肝付 洋, 石塚 貴周, 春日井 基文, 中村 雅之, 佐野 輝  
木炭による自殺を企図し一酸化炭素中毒に至った統合失調症の 1 例  
第 94 回鹿児島精神神経学会  
2016 年  
田川 真一郎, 林 岳宏, 神田 英介, 肝付 洋, 春日井 基文, 中村 雅之,

赤崎 安昭, 佐野 輝

思春期に強迫症状で発症し, 青年期に幻  
覚妄想状態に移行した 22q11.2 欠失症候  
群の 1 例

第 94 回鹿児島精神神経学会

2016 年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 岳宏 ( HAYASHI TAKEHIRO )

鹿児島大学・医歯学域医学系・助教

研究者番号: 40747151