

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15489

研究課題名（和文）22q11.2欠失症候群患者における薬剤性パーキンソニズムの発症機序解明

研究課題名（英文）Analysis of drug-induced parkinsonisms in 22q11.2 deletion syndrome.

研究代表者

林 岳宏（HAYASHI, TAKEHIRO）

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

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）：統合失調症症状を呈した22q11.2欠失症候群患者を対象に、欠失部位を中心にコピー数変異解析を行った。Taqman probeを用いた定量的PCR法により、CNV解析をおこなったところ、同じ統合失調症症状を呈する患者でも、その欠失部位に違いがみられた。統合失調症症状を呈した22q11.2欠失症候群患者のうち1名は、顕著な薬剤性パーキンソニズムを呈していたが、その患者のみGGT2遺伝子の欠失を認めた。本遺伝子の欠失が薬剤性パーキンソニズムの出現に影響を与えた可能性が示唆されたが、サンプル数が少なくさらなるサンプル収集と解析が必要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の治療薬の副作用として、パーキンソニズムが問題である。しかし、薬剤性パーキンソニズムの個体差における分子基盤の解明は十分に解明されていない。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る22q11.2欠失症候群患者では、高率に統合失調症症状を呈することが明らかとなっている。今回、統合失調症症状を有する22q11.2欠失症候群患者において、抗精神病薬の反応性の違いに対し、一部の遺伝子が関わっている可能性があることが示唆された。この研究を進めることで、統合失調症治療におけるオーダーメイド医療の発展に寄与できる可能性があると考えられた。

研究成果の概要（英文）：We performed a copy number variation (CNV) analysis in 22q11.2 deletion syndrome patients with schizophrenia-like psychosis. The deletion of GGT2 gene was only found in a 22q11.2 deletion syndrome patient with schizophrenia-like psychosis and drug-induced parkinsonism. The number of samples is small, and more cases need to be accumulated.

研究分野：分子精神医学

キーワード：薬剤性パーキンソニズム 22q11.2欠失症候群 抗精神病薬 統合失調症 遺伝子解析

## 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、抗精神病薬の発見以来、ドパミン仮説に基づきドパミンD2受容体遮断薬が未だに治療の中心的役割を担っている。統合失調症の分子基盤としてドパミン仮説が有力であると考えられている。その一方、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。一般的に、薬剤性パーキンソニズムは、抗精神病薬の投与による相対的なドパミンの低下とアセチルコリンの増加のために生じると考えられている。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。その他にも、薬の排泄過程におけるトランスポーターに起因した個体差についても研究されている。このような薬物の体内動態における個体差だけでなく、薬力学的な個体差においても、様々な研究が行われている。抗精神病薬においては、ドパミン受容体の遺伝子多型などに着目した有害事象の個体差に対する研究は多い。しかし、統合失調症の原因そのものが不明で、患者の臨床表現型も多様であることから、統合失調症患者の薬剤性パーキンソニズムの個体差における分子基盤の解明は十分に解明されていない。一方、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る22q11.2欠失症候群患者では、高率に統合失調症症状を呈することが明らかとなっている。臨床的に統合失調症と診断されている患者の中にも、22q11.2欠失症候群の患者が潜在している可能性がある。統合失調症症状を呈した同症候群患者の治療においては、統合失調症患者の治療と同様に、神経伝達物質ドパミンに拮抗作用のある抗精神病薬の有効性が確かめられている。22q11.2欠失症候群では、殆どの患者において、欠失領域にCOMT遺伝子が含まれていると考えられている。COMTの機能異常に伴うドパミンの調節障害が、精神症状や抗精神病薬の反応性に影響を与えている可能性がある。22q11.2欠失症候群患者の欠失領域には個体差があり、同症候群患者の治療における薬剤性パーキンソニズムにも個体差があることが知られている。申請者らは、これまで、22q11.2欠失症候群患者の欠失領域を同定し、その臨床表現型との関連について検討し報告した(強迫性障害の研究、10、13-18、2009)。また、統合失調症症状を呈した22q11.2欠失症候群の2症例において、実際に抗精神病薬による薬剤性パーキンソニズムの程度に違いのあった臨床経過について検討し、学会で発表した。抗精神病薬の反応性に違いがあった22q11.2欠失症候群患者において、欠失領域を中心に詳細に遺伝子変異解析を行い比較・検討することで、薬剤性パーキンソニズムの発生に強く影響を及ぼす遺伝子群の同定が可能になると考えた。候補となった遺伝子群について、統合失調症患者においても遺伝子変異解析を行うことを考えた。それによって、薬剤性パーキンソニズムの個体差発生機構の解明が可能になると考えた。

## 2. 研究の目的

今回計画された研究は、22q11.2欠失症候群という稀な疾患の患者の遺伝子変異解析を行うことで、統合失調症というありふれた疾患の治療における有害事象の機序解明を試みるものである。統合失調症は、原因そのものが不明で、患者の臨床表現型も多彩である。そのため、統合失調症患者の遺伝子変異解析を行っても、その治療における薬剤性パーキンソニズムの発生に強く影響を及ぼす遺伝子群の同定は困難であると考えられる。22q11.2欠失症候群においては、統合失調症と比較して、稀ではあるが遺伝学的に均質な患者が研究対象となる。その中で、統合失調症症状を呈した患者に対象を限定すること

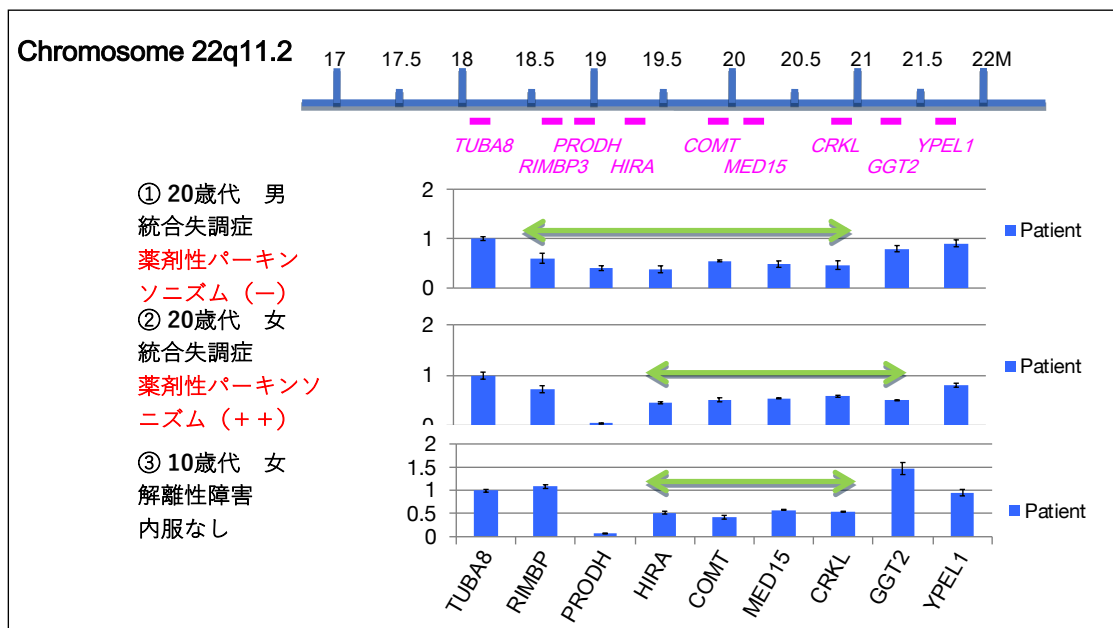
で、薬剤性パーキンソニズムの発生機序解明が容易なると考えられる。このようなアプローチは、これまでの非均質な患者群を対象とした研究アプローチとは一線を画す非常に特色のある研究と考えられる。薬剤性パーキンソニズムの発生に強い影響を及ぼす遺伝子群が明らかになると、個体差に合わせた病気の治療を行うオーダーメイド医療につながる。また、今回の研究アプローチが有用であることが証明されれば、抗精神病薬における他の有害事象の個体差の更なる解明にもつながる。

### 3. 研究の方法

抗精神病薬を内服中の、統合失調症症状を呈した22q11.2欠失症候群患者2名において、欠失領域において、Taqman probeを用いた定量的PCR法により、欠失した遺伝子群を同定した。また、解離症状のみを呈し、統合失調症症状がみられなかった22q11.2欠失症候群患者1名においても、同様に解析をおこなった。それらの結果と薬剤性パーキンソニズムの個体差との関連を検討した。

### 4. 研究成果

統合失調症症状を呈した22q11.2欠失症候群患者を2名を対象に、欠失部位を中心にコピー数変異解析を行った。また、解離症状のみを呈し、統合失調症症状がみられなかった22q11.2欠失症候群患者1名においても、同様に解析をおこなった。Taqman probeを用いた定量的PCR法により、CNV解析をおこなったところ、同じ統合失調症症状を呈する患者でも、その欠失部位に違いがみられた。*HIRA*、*COMT*、*MED15*、*CRKL*遺伝子については、統合失調症症状の有無に関わらず欠失を認めた。統合失調症症状を呈した22q11.2欠失症候群患者のうち1名は、顕著な薬剤性パーキンソニズムを呈していたが、その患者のみ*GGT2*遺伝子の欠失を認めた。本遺伝子の欠失が薬剤性パーキンソニズムの出現に影響を与えた可能性が示唆されたが、サンプル数が少なくさらなるサンプル収集と解析が必要であると考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Saeko Yokotsuka-Ishida, Masayuki Nakamura, Yoko Tomiyasu, Mio Nagai, Yuko Kato, Akiyuki Tomiyasu, Hiromi Umehara, Takehiro Hayashi, Natsuki Sasaki, Shu-Ichi Ueno, Akira Sano	4. 巻 66
2. 論文標題 Positional cloning and comprehensive mutation analysis identified a novel KDM2B mutation in a Japanese family with minor malformations, intellectual disability, and schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of human genetics	6. 最初と最後の頁 597-606
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s10038-020-00889-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------