

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
川 茂 聖 哉	主 査 教 授 千 原 精 志 郎 副 査 教 授 黒 岩 敏 彦 副 査 教 授 林 秀 行 副 査 教 授 朝 日 通 雄
主論文題名  An association study of the signal transducer and activator of transcription 6 gene with periodic psychosis  (シグナル伝達性転写因子 6 遺伝子と周期性精神病との関連研究)	
学 位 論 文 内 容 の 要 旨	
《目 的》  精神病の疾病分類は、いわゆる二分主義に基づき統合失調症と双極性障害に分けられてきた。しかし近年の分子遺伝学的研究では両疾患に共通の候補遺伝子が報告されており、二分主義に対する疑義が生じている。このような二分主義の問題は以前より指摘されており、両疾患の交差領域に存在する予後良好な周期性の精神病、すなわち非定型精神病、反応精神病、周期性精神病、統合失調感情障害などの疾病学的位置づけについて種々の論議がある。そこで我々は、周期性精神病をとりあげ、その遺伝的基盤を遺伝子多型との相関解析で検討した。候補遺伝子の選択は、周期性精神病が統合失調症の急性期の症状と類似した症状を示すことから、統合失調症の急性期における生物学的基盤研究結果を参考にした。すなわち、統合失調症は脳灰白質の体積減少が報告され、アポトーシス促進因子が抑制因子に比し高いことから、脳体積の減少にはアポトーシスが関与するとされている。さらに統合失調症の急性期ではアポトーシスに対応する免疫反応として IL-4 などの Th2 cytokine が	

Th1 cytokine よりも優勢な状態(Th2 shift)が引き起こされることが知られている。IL-4 は JAK-STAT 経路を通じて、signal transducer and activator of transcription (STAT6)を活性化する。STAT6 ノックアウトマウスは線条体のドーパミントランスポーターの発現量の減少、行動様式の過活動など統合失調症類似の行動様式、プレパルス抑制の減弱を示すことから、統合失調症のモデル動物になりうることが報告されている。そこで我々は、STAT6 遺伝子を候補遺伝子とし、周期性精神病との関連研究を行った。

#### 《対象、方法》

対象は周期性精神病患者 69 名（男：23 名、女：46 名、平均年齢 41.7 歳）と、精神科遺伝負因のない正常対照群 123 名（男：62 名、女：61 名、平均年齢 33.5 歳）である。周期性精神病の診断には、1) 疾病経過において挿間性に精神病症状が出現し、間欠期には部分あるいは完全寛解を示すこと、2) 通常の行動や機能からの変調が最初に出現して明らかな精神病症状が見られるまで 4 週間以内であること、3) 精神病エピソードの頂点では困惑状態を示すこと、以上を基準として用い、2 名以上の熟練した精神科医によって診断した。これらの対象から末梢静脈血を採取し、DNA を精製し試料とした。なお STAT6 の一塩基多型 (SNP) の選定は、Hapmap データから日本人における minor allele frequency が 0.05 以上の条件設定で、Haploview を用いて 6 tag-SNPs (rs703817、rs324015、rs3024974、rs841718、rs10783813、rs167769) を選び解析した。多型解析には Light Cycler System (Roche Diagnostic)を用いた。ハプロタイプは、Haploview によって連鎖不平衡ブロックを形成して解析した。

## 《結果》

STAT6 遺伝子の rs10783813 において、G 対立遺伝子の頻度は周期性精神病患者群で 0.638、正常対照群で 0.533 であり、周期性精神病で有意に高かった ( $\chi^2=3.99$ 、 $p=0.046$ )。その他の遺伝子マーカーについては、両群の間に遺伝子頻度の有意な差はみられなかった。さらにハプロタイプ解析では、rs841718、rs10783813、rs167769 のハプロタイプブロックにおいて TTC ハプロタイプの出現率が有意に周期性精神病で高かった ( $p=0.042$ )。

## 《考察》

STAT6 遺伝子の rs10783813 において遺伝子頻度に有意な差がみられ、ハプロタイプ解析でも有意差がみられたことから、周期性精神病と STAT6 の遺伝的関連が示唆され、STAT6 が周期性精神病の病因に重要な役割をはたす可能性があると考えられた。しかしながら、遺伝子頻度の比較において Bonferroni 検定を行うと rs10783813 における有意な差はみられなくなり、ハプロタイプ解析でも multiple-test correction を行うと有意差は消失した。これは対象者数が少ないため十分な統計学的検出力を得られなかったためとも考えられ、今後サンプル数を増やし、さらに統合失調症との関連も検討することによって、周期性精神病における STAT6 の病因的役割を解明する必要があると考えられた。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	川 茂 聖 哉
論文審査担当者		主 査 教 授	千 原 精 志 郎
		副 査 教 授	黒 岩 敏 彦
		副 査 教 授	林 秀 行
		副 査 教 授	朝 日 通 雄
主論文題名			
<p>An association study of the signal transducer and activator of transcription 6 gene with periodic psychosis</p> <p>(シグナル伝達性転写因子 6 遺伝子と周期性精神病との関連研究)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>統合失調症と双極性障害の交差領域には予後良好な周期性の精神病が存在し、このような一群を周期性精神病などと呼んでいる。しかし周期性精神病の病態は明らかにされていない。そこで申請者は、周期性精神病が統合失調症の急性期と類似した症状を示すことから、統合失調症に関連するとされるアポトーシスカスケードのシグナル伝達性転写因子 6 (STAT6) を候補遺伝子とし、周期性精神病との遺伝的関連を検討している。</p> <p>研究対象は周期性精神病患者 69 名と正常対照群 123 名であり、遺伝子多型として Hapmap データから Haploview を用いて 6 tag- SNPs (rs703817、rs324015、rs3024974、rs841718、rs10783813、rs167769) を選定した。多型解析は Light Cycler System (Roche Diagnostic)を用いた。ハプロタイプ解析では Haploview で連鎖不平衡ブロックを形成し分析している。</p>			

その結果、rs10783813 において G アレル頻度が周期性精神病で有意に高く (p=0.046)、ハプロタイプ解析では、rs841718、rs10783813、rs167769 のハプロタイプブロックにて TTC ハプロタイプの出現率が有意に周期性精神病で高かった (p=0.042)。

以上の結果から、STAT6 遺伝子が周期性精神病と有意な遺伝的関連を示し、周期性精神病の病因に重要な役割をはたす可能性を示唆している。本研究によって得られた成果は、周期性精神病の病態解明や疾病学的位置づけに重要な知見を与えるものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Psychiatry Invest 5(1): 41-44, 2008