

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
法橋 明	主査 教授 千原 精志郎 副査 教授 黒岩 敏彦 副査 教授 鈴木 廣一 副査 教授 朝日 通雄
<p>主論文題名</p> <p>Habituation in prepulse inhibition is affected by a polymorphism on the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B)</p> <p>(統合失調症患者におけるプレパルス抑制の馴化は NMDA 受容体 2B サブユニット遺伝子 (GRIN2B) 多型の影響を受ける)</p>	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>統合失調症 (Schizophrenia: Scz) は陽性症状、陰性症状、認知機能障害など多彩な症状を示し、特に認知機能障害は、慢性期の患者における社会機能低下に関連した重要な症候である。しかし疾病学的な異種性と臨床症状が多彩であることによる診断の精確さが問題になり、Sczの分子生物学的研究などの病因研究では未だ一定の結果が得られていない。そこでgenotype (遺伝子型) とphenotype (表現型、臨床症状) の間に位置づけられるendophenotype (中間表現型) が、臨床症状よりも安定した生物学的な表現型として注目されている。聴覚刺激に対する驚愕反応の抑制を測定するprepulse inhibition(PPI)は、感覚ゲート障害を反映する中間表現型として、Sczの認知機能障害との関連が考えられている。</p> <p>そこでScz患者にPPIを施行し、まず中間表現型としてのPPIの有用性を検討し、さらにScz及びPPIの遺伝的基盤を明らかにするために、遺伝子多型との関連を調査した。</p>	

《対 象》

対象は DSM-IV TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision) によって Scz と診断された 407 名 (男性 238 名、平均年齢 54.7 歳) と正常対照(Nc) 群 384 名 (男性 138 名、平均年齢 40.1 歳) である。遺伝子型の調査は全例を対象として行い、PPI は Scz 群 81 名(入院患者 61 名と外来患者 20 名)、Nc 群 71 名に対して施行した。Scz の症状評価には PANSS(positive and negative syndrome scale) を用いた。

《方 法》

1.PPI

PPI は、被験者の右眼輪筋筋電図を用いた驚愕反応を測定して検出した。5 分間の順応時間の終了後、第 1 ブロックとして、プレパルスを与えない単一の驚愕音を 6 回与え、その平均値をベースラインの驚愕反応 (baseline startle response: BSR) とした。第 2 ブロックでは、パルスに先行させてプレパルス刺激を行った。プレパルスの音量及びプレパルスとパルスとの刺激間隔によって異なる刺激の組み合わせを設定して試行した。第 3 ブロックでは、第 1 ブロックと同様のパルスを与えた。PPI(%)は、BSR と第 2 ブロックでのプレパルスを与えたときの驚愕反応との差を BSR との百分率で表したものとした。HAB (habituation) は、BSR と第 3 ブロックの驚愕反応との差を BSR との百分率で表した。

2.遺伝子解析

候補遺伝子として、Schizophrenia Gene Database において 2007 年 2 月時点で Scz の原因遺伝子として有意水準の高い 7 つの一塩基多型 (SNP)、すなわち DRD4: 120bpT-R (S/L)、DRD2: rs1801028(G/C)、DRD2: rs6722(C/T)、GRIN2B: rs1019385(T/G)、TPH1: rs1800532(A/C)、MTHFR: rs1801133(T/C)、DTNBP1: rs2619528(A/G)を選択した。遺伝子型の同定は、静脈血から得られたゲノム DNA を用い、FRET 法にて解析し、DRD4 の解析には、RFLP 法を用いた。

《結 果》

1. PPI と HAB 共に、Scz 群が Nc 群に比して有意な減弱を示した (PPI: $P=0.00003$ 、HAB: $P=0.005$)。
2. PPI は PANSS の陽性症状および下位項目である妄想、誇大性、抽象思考の困難、失見当識、判断力と病識の欠如と弱い負の相関を示した。HAB は PANSS のいずれの下位項目とも相関がみられなかった。また PPI、HAB 共に CP 換算による服薬量との間に有意な相関は認められなかった。
3. 7つの SNPs と Scz 群との遺伝的相関は見られなかった。しかし PPI および HAB と 7つの SNPs との関連を検討したところ、GRIN2B と HAB との有意な相関が認められた($P=0.049$)。すなわち GRIN2B の T/T を有する Scz 群と Nc 群の HAB に有意な差がみられ ($P<0.001$)、さらに Scz 群内で G/T と T/T との間に HAB の値に有意な差が認められた($P<0.05$)。

《考 察》

今回の結果は、先行研究と同様に、PPI、HAB が、Scz の中間表現型として重要な指標となりうることを示している。さらに、遺伝子解析で NMDA 受容体 2B subunit をコードしている GRIN2B と HAB との間に有意な遺伝的関連が認められたことから、NMDA 受容体が Scz の認知機能障害に関連している可能性が示唆された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙第号	氏名	法橋明
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 鈴木 廣一	
		副査教授 朝日 通雄	
主論文題名			
<p>Habituation in prepulse inhibition is affected by a polymorphism on the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B)</p> <p>(統合失調症患者におけるプレパルス抑制の馴化は NMDA 受容体 2B サブユニット遺伝子 (GRIN2B) 多型の影響を受ける)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>統合失調症(Schizophrenia: Scz)の生物学的研究では、genotype (遺伝子型) と phenotype (表現型、臨床症状) の間に位置づけられる endophenotype (中間表現型) が、臨床症状よりも安定した生物学的な表現型として注目されている。PPI(prepulse inhibition)と HAB(habituation)は聴覚刺激に対する驚愕反応の抑制を測定するもので、中間表現型の一つとして Scz の認知機能障害との関連が示唆されている。そこで申請者は Scz 群 407 名と正常対照 384 名を対象として、中間表現型としての PPI の有用性を検討し、さらに Scz 及び PPI の遺伝的基盤を明らかにするために、関連を調査している。</p> <p>その結果、PPI と HAB (habituation)共に、Scz 群が Nc 群に比して有意な減弱を示した。さらに Schizophrenia Gene Database において有意水準の高い 7 つの遺伝子の SNPs について関連を検討したところ、GRIN2B の T/T を有する Scz 群と Nc 群の HAB に有意な差がみられ (P<0.001)、さらに Scz 群内で G/T と T/T との間に HAB の値に有意な差が認められた(P<0.05)。</p>			

これらの結果より、申請者は PPI、HAB が、Scz の中間表現型として重要な指標となりうること、HAB とのあいだに有意な関連が認められた GRIN2B は NMDA 受容体 2B subunit をコードしており、NMDA 受容体が Scz の認知機能障害に関連している可能性を示唆している。

本研究において得られた成果は、Scz の病因解明に重要な知見を与えるものであり、臨床的意義も高いと考えられる。

以上より、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項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)

Psychiatric Genetics 20(5): 191-198, 2010