

氏 名	山 内 繁
(ふりがな)	(やまうち しげる)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成28年1月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Effects of a polymorphism in CACNA1C on schizophrenia with prolonged QTc (統合失調症における CACNA1C 遺伝子の遺伝的多 型が QTc 延長にもたらす影響)
論文審査委員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 星 賀 正 明 教授 木 村 文 治

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景および目的》

統合失調症の病態生理は解明されておらず、生物学的手法を用いた様々な研究が行われているが、依然として一定の生物学の特徴は明らかにされていない。統合失調症の治療には、長期にわたる抗精神病薬の服用が必要であるが、抗精神病薬の有効性や、体重増加、錐体外路症状、悪性症候群、及び水中毒などの有害事象の発現には個人差があり、その基盤としてこれらの薬理学的特性に関する遺伝学的な研究が行われている。

抗精神病薬療法による有害事象の一つとして突然死の増加がある。これにより、統合失調症患者の平均寿命は 20%低下すると言われており、QTc 延長からの多形性心室頻拍 (Torsade de Pointes) などの心血管障害によって引き起こされる突然死の発生率は、抗精神病薬を服用していない人の約 2 倍と言われている。また抗精神病薬は大きく第一世代抗精神病薬と第二世代抗精神病薬に分類され、第二世代抗精神病薬のほうが一般に錐体外

路症状の副作用は少ないと言われている。一方、Ray らが報告した大規模調査では突然死の発生率はわずかながら第一世代 1.99 に比し、第二世代の薬剤で 2.26 と増加したことがわかっている(Ray et al., NEJM, 2009)。

今回我々は突然死につながる QTc 延長に注目し、統合失調症患者における QTc 延長になりやすいハイリスク群を同定するために分子遺伝学的研究を行った。候補とした CACNA1C 遺伝子上には、3 万 5 千箇所以上の一塩基多型が存在し、そのうち 957 箇所がアミノ酸置換を伴う非同義置換とされている。イントロン上に存在する rs1006737 において双極性障害や他の精神疾患である統合失調症やうつ病の GWAS を用いた解析により統計学的に有意な関連が示され、統合失調症と大うつ病性障害の脆弱性を形成することが報告されている。さらに、変異の場所は異なるものの QT 延長症候群 (LQTS) の一つである LQT8 (QT 延長症候群の一つである Timothy 症候群) の責任遺伝子として知られている。この Timothy 症候群は QT 延長のほかに合指症や顔面形態異常、中枢神経障害を特徴とする疾患で平均死亡年齢は 2.5 歳と言われており、統合失調症との関連は明確にはされていない。

《対象および方法》

対象は DSM-IV TR で統合失調症と診断された 184 名で第一、第二世代の抗精神病薬を投与されている患者である。心電図は午前 10 時から 11 時 30 分までの間に仰臥位で記録した。184 名の統合失調症群の中で、QTc 時間が 0.44s より延長した 51 例を QTc 延長群 (0.44-0.533s)、QTc 時間が 0.44s 以下であった 133 例を QTc 正常群とした。遺伝子解析では QTc 延長群と QTc 正常群との間で CACNA1C 遺伝子の rs1006737 における多型を用いた遺伝的関連を解析した。遺伝子型の頻度は対象とした統合失調症群とデータベース上の一般人と差は認められなかった。統計解析にはカイ二乗検定および Fisher の直接確率検定を用いた。なお本研究は大阪医科大学倫理委員会によって承認されており、すべての対象者について文書による同意を得た。

《結 果》

QTc 延長群と QTc 正常群との間に年齢や性別に有意差は見られなかった。対象者全体の検討では QTc 延長群と QTc 正常群の両群間で対立遺伝子頻度、遺伝子型頻度ともに有意差は見られなかった。一方、女性のみを検討すると QTc 延長群と QTc 正常群を比較したところ、遺伝子型頻度で有意差を認めた (Fisher の直接確率検定、 $p=0.024$; Hardy-Weinberg 平衡検定、 $p=0.45$)。抗精神病薬を第一世代と第二世代の投薬別に CACNA1C の遺伝子頻度、遺伝子型頻度を比較したが、全体でも、また、女性の対象者においても有意な差は認めなかった。次に女性の統合失調症患者において薬剤別に比較したところ、リスペリドン服用群で QTc 延長群と QTc 正常群との間に遺伝子型頻度の有意差が見られ、遺伝子型が G/G の場合 QTc 延長をきたしやすい結果となった。(Fisher の直接確率検定、 $p=0.048$)。

《考 察》

統合失調症の治療として抗精神病薬による薬物療法は重要であるが、突然死を含めた有害事象の可能性がある、そのリスクをできるだけ避ける安全な薬物療法を選択することが重要である。本研究は、突然死を引き起こしうる有害事象である QTc 延長に関して CACNA1C 遺伝子を用いて分析した。CACNA1C 遺伝子は、統合失調症や大うつ病性障害を含めた精神障害の疾患感受性遺伝子と報告されており、さらに CACNA1C 遺伝子のエクソン 8A に存在する gly406-to-arg 変異は、QT 延長症候群 (LQT8) を引き起こすことが報告されている。

さらに薬剤別ではリスペリドンを服用している女性の統合失調症群で QTc 延長との関連が認められたことから、CACNA1C 遺伝子の遺伝的変異における性別の機能的関与が示唆された。QT 延長症候群の原因遺伝子の中で、今回候補とした LQT8 の亜型である LQT1 (11p15.5 上 KVLQT1)、LQT2 (7q35-36 上 HERG)、および LQT3 (3p21-24 上 SCN5A) にも、年齢や性別との関連が示唆されており、高齢化と女性は QTc 延長の危険因子とされている。QTc 延長には内分泌系の関与、ことに遺伝的な制御によらない性ステロイドホルモンの関与が知られており、今回の結果はそれと矛盾しない。今回の研究では統合失調

症の抗精神病薬療法が性別や遺伝子型によって QTc 延長に関連する可能性が示唆されており、今後の個別化医療に結びつく可能性がある点で臨床的意義があると考えられた。

一方、今回の研究結果がサンプル数の少なさによる偽陽性である可能性や、抗精神病薬投与中の一時点での QTc 時間によるものであることなどの研究上の限界があげられる。今後今回の結果を検証するために、より多くのサンプル数が必要であり、他民族や他の遺伝子座の遺伝子多型における解析を行うことが必要であると考えられた。

(様式 乙9)

論文審査結果の要旨

統合失調症の治療には、長期間の抗精神病薬の服用が必要であるが、抗精神病薬の効果や、有害事象の発現には個人差がみられ、その基盤を明らかにするために薬理遺伝学的な研究が行われている。

抗精神病薬療法による重篤な有害事象として、突然死が知られている。これにより、統合失調症患者の平均寿命は 20%低下し、QTc 延長からの多形性心室頻拍 (Torsade de Pointes) などの心血管障害によって引き起こされる突然死の発生率は、抗精神病薬を服用していない人の約 2 倍と言われている。

申請者は、突然死につながる QTc 延長に注目し、統合失調症患者における QTc 延長になりやすいハイリスク群を同定するために分子遺伝学的研究を行った。対象は DSM-IV TR に従って統合失調症と診断された患者のうち、QTc が延長した群 51 例、QTc が正常の群 133 例である。候補とした遺伝子は CACNA1C であり、この遺伝子は QT 延長症候群 (LQTS) の一つである LQT8 (QT 延長症候群の一つである Timothy 症候群) の責任遺伝子として知られている。CACNA1C 遺伝子の rs1006737 における多型を用いた遺伝的関連を QTc 延長群と QTc 正常群との間で解析した。

その結果、女性の統合失調症患者で QTc 延長群と QTc 正常群との間に遺伝子型頻度で有意差を認め、女性の統合失調症患者においてリスペリドン服用群で QTc 延長群と QTc 正常群との間に遺伝子型頻度の有意差が見られた。このような結果から、申請者は CACNA1C の遺伝的変異における性別の機能的な関与が、QTc 延長に関連する可能性がある結論づけている。

本研究の結果は、統合失調症に対する抗精神病薬療法における QTc 延長のリスク因子を明らかにする上で重要な示唆を与えているものと考えられる。

以上により、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)

Bulletin of the Osaka Medical College 60(2): 53-60, 2014