



COMT Val 108/158 Met polymorphism and treatment response to aripiprazole in patients with acute schizophrenia

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2018-12-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金子, 春香 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000240

論 文 内 容 要 旨

しめい 氏名	かねこ はるか 金子 春香
学位論文題名	<i>COMT</i> Val 108/158 Met polymorphism and treatment response to aripiprazole in patients with acute schizophrenia (統合失調症急性期における <i>COMT</i> Val 108/158 Met 遺伝子多型と Aripiprazole 治療反応性)
<p>統合失調症治療の薬剤反応性について薬理遺伝学的研究が行われている。<i>COMT</i> は神経伝達物質の代謝酵素で Val108/158Met(rs4680)多型には酵素活性差がある。Met/Met 型は抗精神病薬への反応性が高いが、aripiprazole(ARP)を用いた研究はない。Homovanillic acid (HVA)および 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)は各々ドーパミン、ノルアドレナリンの代謝産物で、血漿 HVA、MHPG は中枢神経系のそれを一定の割合で反映し、血漿 HVA 濃度は抗精神病薬反応性の予測因子とされる。統合失調症治療にてこの遺伝子多型と ARP 治療反応性および神経伝達物質との関連は明らかでないため検討を行った。</p> <p>DSM-IV-TR 診断基準を満たす統合失調症 40 名で、未服薬または 2 週間以上抗精神病薬を内服しておらず、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)合計 score が 80 点以上、かつ少なくとも 2 つの精神病サブスケールにて 4 点以上を満たす者を対象とし、6 週間 ARP 投与した。症状評価は PANSS、Clinical Global Impression (CGI)-S、CGI-I を用い、入院時の PANSS total score から 30%減少、または CGI-I で中等度以上改善した者を治療反応者とした。入院時と 6 週目に採血し、血漿 HVA・MHPG 濃度を高速液体クロマトグラフィー法にて測定、遺伝子多型を PCR-RFLP 法にて分析した。本研究は福島県立医科大学の倫理委員会承認され対象者から書面にて同意を得た。</p> <p>血漿 HVA 濃度は治療反応群のみ低下し、血漿 MHPG 濃度は両群とも低下した。遺伝子型は Val/Val 型 23 名、Val/Met 型 13 名、Met/Met 型 4 名であった。遺伝子多型間の入院時 PANSS 各 score、CGI-S、モノアミン代謝産物濃度に有意差はなかった。遺伝子多型間で治療反応率に有意差はなかったが、PANSS total score、PANSS general psychopathology score において遺伝子型×時間の有意な交互作用(P=0.009、P=0.007)、PANSS negative score においても同様の傾向を認めた(P=0.065)。血漿モノアミン代謝産物濃度は遺伝子多型との有意な関連はなかった。</p> <p>本研究は急性期統合失調症にてこの遺伝子多型が ARP 治療反応性および血漿モノアミン代謝産物濃度に及ぼす影響をみた初の研究である。抗精神病薬はドーパミン D2 受容体遮断により拮抗作用を発揮する。Met 型は Val 型よりも酵素活性が低くドーパミン過剰状態となり拮抗作用は発揮されやすくなるため、遺伝子多型による治療反応の違いが部分的に説明される。本研究では遺伝子多型とドーパミン過剰とされる陽性症状の改善との関連を認めず、更なる検討が必要である。前頭葉機能はドーパミンが適度なレベルで存在することが望ましく、非定形抗精神病薬はドーパミン D2 受容体とセロトニン 2A 受容体を遮断し前頭前皮質のドーパミン伝達を調整し、さらに ARP はドーパミン D2 受容体部分作動薬という薬理作用を通しドーパミン機能を調整していると想定されるため、Met/Met 型が ARP に反応しやすいことは、前頭葉のドーパミン機能調節を介した認知機能の改善と関係がある可能性がある。モノアミン代謝産物濃度変化と遺伝子多型との関連はなかったが、<i>COMT</i> はモノアミン代謝酵素で抗精神病薬が直接作用せずモノアミン代謝産物への影響は大きくないと想定される。本研究から Val108/158Met 多型は ARP への治療反応性と関連し、Met/Met 型は Val 型よりも症状改善が大きいことが示された。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成 30 年 5 月 28 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 金子 春香

学位論文題名 COMT Val 108/158 Met polymorphism and treatment response
to aripiprazole in patients with acute schizophrenia

統合失調症はドーパミン作動性神経系の機能異常がその原因の一つとされている。本研究は、ドーパミン代謝酵素である COMT の遺伝子多型に着目し、これと統合失調症の症状の重症度や抗精神病薬の一つである aripiprazole による治療効果との関連を調べたものであり、統合失調症の原因解明に向けた重要な研究である。本研究では、遺伝子多型間で、症状の重症度スコアや血漿中モノアミン代謝産物濃度、治療反応率との間に有意な関連はみられなかったが、遺伝子多型の Met/Met 型では aripiprazole を用いた治療による症状の改善が大きいことが示された。Met/Met 型では COMT の酵素活性が低いことが報告されているが、これが統合失調症の原因の一つとされているドーパミン過剰状態を引き起こしている可能性があり、著者らはこのような状態においては部分アゴニストである aripiprazole がアンタゴニストとしての作用を発揮し、症状改善に寄与している可能性を指摘している。しかし、ドーパミン過剰状態により引き起こされるとされる陽性症状の改善と遺伝子多型との間には関連がみとめられず、より大きなサンプルサイズでの検討が必要であることも述べている。

以上のように、本論文は、統合失調症の病態メカニズムの一つを明らかにしたものであり、科学的な価値のある研究と考える。本研究の成果は統合失調症の治療の最適化の観点からも有用となる可能性があり、臨床的にも価値のある論文と考える。以上より、本論文は学位論文として相応しいものであると報告する。

論文審査委員	主査	放射線医学講座	教授	伊藤 浩
	副査	脳神経外科学講座	教授	佐久間 潤
	副査	システム神経科学講座	准教授	浄土 英一