

平成 15 年度

横浜市立大学医学部精神医学教室 岸田郁子

留学先 Department of Medical Laboratory, Science and Technology,  
Division of Clinical Pharmacology, Huddinge University  
Hospital, Karolinska Institute, Sweden  
(2004. 2. ~2005. 3)

### 治療抵抗性気分障害におけるセロトニントランスポーター遺伝子多型と髄液モノアミン動態

2004 年 2 月から 2005 年 3 月まで、海外研修員としてスウェーデンのカロリンスカ研究所臨床薬理学講座に留学する機会をいただいた。主に携わった研究の概略を下記に示す。

【目的】 セロトニントランスポーター (5-HTT) は、セロトニン選択的再取り込み阻害薬 (Selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) や三環系抗うつ薬の作用点として知られ、セロトニン前神経終末に存在し、再取りこみ機構によってシナプス間隙のセロトニン濃度を調節している。5-HTT 遺伝子多型では気分障害例における SSRI の応答性との関連研究が精力的に行われてきた。本研究では、5-HTT 遺伝子のプロモーター領域にある 5-HTT Gene-Linked Polymorphic Region (5-HTTLPR) と、第 2 イントロンにある 5-HTT Variable Number of Tandem Repeats (5-HTTVNTR) の 2 つの多型と治療抵抗性気分障害例との関連を検討すると共に、髄液モノアミン動態と 5-HTT 遺伝子多型との関連を検討した。

【対象と方法】 抗うつ薬を服薬下のスウェーデン人気分障害例 119 例と、健常正常者群 141 例を対象とした。患者群は全例 1) DSM-IV の診断基準に従い、現在うつ病エピソードにある者、2) 少なくとも抑うつ症状が 8 週間持続している者、3) 2 種類以上の抗うつ薬あるいは気分安定薬による適切な薬物療法を 4 週間行って改善をみない者、という基準を満たす治療抵抗性気分障害例とし、全例白人であった。なお本研究は Göteborg University Faculty of Medicine, Karolinska Institute の倫理委員会によって承認されたものである。末梢血白血球から抽出された genomic DNA を用い、PCR 法によって、全対象の 5-HTTLPR 多型、5-HTTVNTR 多型の遺伝子型を同定した。 $\chi^2$  検定により、患者群・対照群における遺伝子型頻度・アレル頻度を比較し、また患者群では、髄液モノアミン代謝産物濃度、5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), homovanillic acid (HVA), 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) とこれらの遺伝子型との関連を解析した。

【結果】 患者群、対照群における遺伝子型頻度・アレル頻度はいずれの多型においても有意差がみられなかった。またハプロタイプ解析でも患者群、対照群間でのハプロタイプ頻度の有意差は認められなかった。一方、112 例の患者から髄液モノアミン代謝産物濃度のデータを得た。解析の結果、セロトニン代謝産物 5-HIAA 濃度は 5-HTTLPR 遺伝子型間で有意に異なっており ( $p=0.030$ )、s/s 群では 1/1 群と比較して、5-HIAA 濃度が有意に高値であった ( $p=0.011$ )。同様の有意差がドーパミン代謝産物 HVA 濃度と 5-HTTLPR 遺伝子型間でも認められ ( $p=0.003$ )、s/s 群では 1/s 群 ( $p=0.002$ )、1/1 群 ( $p=0.002$ ) と比較して、HVA 濃度が有意に高値であった。

【考察】 本研究では 5-HTT の機能的遺伝子多型と治療抵抗性気分障害例との関連を検討したが、関連は認められなかった。一方、セロトニン代謝産物の 5-HIAA 濃度、ドーパミン代謝産物の HVA 濃度が 5-HTTLPR 多型と関連があることが示唆された。本研究では健常対照群の髄液データがないため、気分障害例での髄液モノアミン動態の特徴を考察することは出来ないが、5-HTTLPR 多型が中枢モノアミン動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

留学中に師事した Leif Bertilsson 教授は、薬理遺伝研究の黎明期から同分野の中心的研究者であり、中枢神経薬に関する薬理を常に臨床の視点から解明しようと試みている方で、その知識と発想から多くを学ぶことができた。また、Research Laboratory で研究に従事するだけでなく、Routine Laboratory, Drug Information, Doping Laboratory, Phase I Unit といった、カロリンスカ研究所の優れた臨床薬理セクションのシステムを学んだり、留学生や海外の共同研究者による国際色豊かな臨床薬理セミナーに毎週参加したりすることができた。帰国前には私も「Association between serotonin transporter gene polymorphisms and CSF monoamine

metabolites」と題して上記の研究結果を発表する機会を得た。今回の留学生活に際しては、海外研修員制度により多大なご支援をいただいた。ストックホルムはいくつもの海と湖、広大な緑に囲まれ、自然と古くからの建造物が調和したとても美しい街であった。滞在中は研究に従事する傍ら、こうしたストックホルムの美しい自然や文化行事を満喫し、充実した留学生活を送ることができ、ここに心より御礼を申し上げる次第である。