

5 セロトニン・トランスポーター遺伝子多型は統合失調症関連パーソナリティと関連するの か？

坂戸美和子・坂戸 薫*・村竹 辰之**

染矢 俊幸***

佐潟荘

新潟大学保健管理センター*

新潟大学医歯学総合病院精神科**

新潟大学大学院医歯学総合研究科

精神医学分野***

【背景】近年分子生物学的アプローチが精神疾患の病因や病態の解明の一手法として用いられるようになり、こうしたアプローチはパーソナリティの次元にまで適用されるようになっていく。いくつかの研究では脳内神経伝達物質と関連する遺伝子多型との相関が示唆されており、パーソナリティの生物学的基盤の解明の手がかりを提供される可能性がある。これまで相関があると報告された神経伝達物質の遺伝子多型とパーソナリティとしては、例えば、1) ドーパミン D4 受容体多型と新奇追求性 (novelty seeking) との相関 (Ebstein et al, 1996), 2) セロトニン・トランスポーター (5-HTT) 遺伝子多型と神経症傾向 (neuroticism) との相関 (Lesch et al, 1996), 3) シゾイド傾向と 5-HTT 遺伝子多型との相関 (Golimbet et al, 2003) 等があげられる。

本研究は、ミュンヘン人格検査 (MPT) を健常者に実施し、セロトニン・トランスポーター遺伝子多型 (5-HTTLPR) との関連を検討した。ミュンヘン人格検査は、Zerssen らによって開発された人格検査で、神経症傾向、外向性、欲求不満耐性、硬直性、スキゾイディアの5つの次元の人格傾向を評価する。これは、神経症傾向や統合失調症関連人格を含む包括的なパーソナリティ検査であることから、両者を同時に検討することで、パーソナリティとセロトニン・トランスポーターとの関係をより明らかにする可能性があると考えられた。

【方法】勤労成人 112 名の男性を対象に、5-HTTLPR と各次元の平均得点を比較した。共分散分析 (analysis of covariance: ANCOVA) を用い

て MPT 下位尺度得点と遺伝子型との関連を検討した。

【結果】allele の頻度は L 型 17%, s 型 83% であった。また、遺伝子型の分布は L/L 型 3% (n=3), L/s 型 29% (n=32), s/s 型 69% (n=77) であった。これらの結果は、これまで報告されている日本人のデータとほぼ一致した。MPT 下位尺度得点と遺伝子型との関連では、スキゾイディアの次元において、S 型 (s/s) の平均得点が L 型 (s/L+L/L) に比べ有意に高かった。

【結論】本研究では、統合失調症関連パーソナリティとセロトニン・トランスポーター遺伝子多型との間に相関が認められた。一方不安関連パーソナリティである神経症傾向との間に相関は見出されなかった。近年統合失調症の陰性症状がセロトニン系の機能不全と関連していることを示唆する報告があるが、陰性症状と統合失調症の病前性格との等価性が指摘されていることを考え合わせると、本研究の結果はこれらを支持する結果であると考えられた。

6 神経心理検査 アーバンズ (RBANS) を用いた精神疾患の認知機能評価

北村 秀明・染矢 俊幸

新潟大学大学院医歯学総合研究科
精神医学分野

RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) は、1998 年に米国の Randolph により開発された、種々の脳疾患に合併する高次脳機能障害を短時間で繰り返し評価しうる神経心理テストである。すでに統合失調症にも応用され、職業的予後を精度よく予測するという。今回我々は、現在作成途中の RBANS 日本語版を用いて、統合失調症と気分障害、アルツハイマー病における認知機能評価を行い、先行研究と比較検討した。

対象は新潟大学医歯学総合病院で治療中の患者 17 名で、全員からインフォームドコンセントを得た。対象を臨床症状が安定し、著しい意欲や注意の障害を認めない患者に限定して RBANS を施行

したので、全例およそ30分間で検査は終了した。結果を以下に要約する。

1) 統合失調症

注意、学習、記憶、実行機能、流暢性、動作速度など、比較的広範囲の認知機能障害があり、前頭葉、側頭葉、あるいは両者間の神経回路の異常が示唆されている。本研究では、単一エピソードあるいは持続性の患者で、検査時に顕著な陰性症状を伴う患者では、即時記憶あるいは遅延記憶が特に不良で、さらに注意や言語にも障害があった。一方、単一エピソードから回復し比較的陰性症状が軽い患者では、注意や言語の障害は認められたが、記憶障害が目立たない例があった。統合失調症では、記憶障害を中心とした認知機能の全体的低下が存在するが、より強く障害される認知領域のプロフィールは、症例ごとに異なる可能性がある。

2) 気分障害

統合失調症と比べて先行研究の結果の不一致が多く、極性の違いは不明確で、気分状態への依存がより高いが、一部の患者で持続性であるという。我々の症例でも、完全寛解にある大うつ病性障害患者の認知機能はほぼ正常域にあり、一部の慢性患者で遅延記憶の障害を認めた。先行研究に矛盾しない結果といえる。

3) アルツハイマー病

初期であっても、言語性・非言語性のモダリティーに関係なく、即時記憶、遅延記憶に重篤な障害を認めた。

本検査の一番の利点は比較的短時間で施行できることである。日本人の標準化データの完成後は、重症度や診断の補助、薬物療法による認知機能の改善の評価、退院後の社会的・職業的予後の予測、などに利用できるかもしれない。

7 白血病阻害因子のラット脳内投与による認知・行動変化

渡部雄一郎^{*,**}・橋本 慎也^{**}

水野 誠^{**}・那波 宏之^{**}

染矢 俊幸^{*}

新潟大学大学院医歯学総合研究科
精神医学分野^{*}

新潟大学脳研究所分子神経生物学
分野^{**}

インターフェロン α によるうつ病をはじめとして、サイトカインによりさまざまな精神症状が惹き起こされることが臨床的に知られている。また、統合失調症やうつ病といった精神疾患を有する患者では脳内あるいは血中サイトカインの異常が存在する (Takahashi et al., 2000; Toyooka et al., 2003)。インターロイキン-6ファミリーのサイトカインである白血病阻害因子 (leukemia inhibitory factor; LIF) はアストロサイトの分化誘導など中枢神経系の発達に重要な役割を果たし、その遺伝子座は統合失調症あるいは双極性障害の候補染色体領域内に存在している。これらのことからLIFが精神疾患の病態に関与している可能性が示唆されるが、LIFが認知や行動に及ぼす影響は明らかにされていない。今回われわれは、8週齢ラットの線条体にLIF (10 μ g/個体) あるいは生理食塩水をオスモティック・ポンプにより持続投与し、オープン・フィールド試験、音刺激驚愕反応の測定、能動回避試験を行った。行動実験終了後にラットを解剖し線条体を採取し、LIFシグナル伝達に関与するリン酸化 signal transducers and activators of transcription (STAT)-3およびアストロサイトのマーカーである glial fibrillary acidic protein (GFAP) を western blotting により測定した。LIF投与ラットでは線条体におけるリン酸化STAT-3およびGFAPが増加していること、体重が減少していることにより、LIFが作用していることが確認された。オープン・フィールド試験では自発運動量が低下していた。統合失調症や外傷後ストレス障害を有する患者では認知機能の指標とされる prepulse inhibition (PPI) が低下しているが、LIF投与ラットではPPIが低下してい