

(TRP), 5-HT, 5-HIAA, Kynurenine (KYN) の濃度が測定対象群 (n=10) と比較された。また、この屠殺時に採血がなされ各薬物の血中濃度が測定された。これら濃度測定などの実験手法については上記文献と同様であるため参照されたい。

【結果】

1. 薬物血中濃度 (平均濃度±標準偏差)  
Li: 0.597±0.097 mEq/l, CBZ: 5.15±2.79 µg/ml, VPA: 57.61±42.40 µg/ml
2. 海馬における IA 系物質の濃度 (平均濃度±標準偏差)

	Tryptophan	5-HT	5-HIAA	Kynurenine
Intact	5058±1533	393.1±180	202.8±57.7	108.4±36.6
Li	5558±1402	512.1±114	336.0±41.4**	171.0±41.9**
CBZ	5393±1565	513.5±240	316.8±110.5**	152.2±51.5*
VPA	5137±1125	501.5±108	460.3±77.4**	203.7±36.5**

単位: ng/g wet tissue

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01 with Student's t-test (intact 群と各薬物群との検定)

【考察】

既報の全脳を用いた実験時には3薬物群とも TRP, 5-HT, 5-HIAA が対照群に比べて増加していると考えられた。今回の海馬における実験では、3薬物群とも5-HT, 5-HIAA の増加が示唆されたが、TRP 濃度の上昇は明確でなかった。これは5-HT ニューロンの起始核が海馬に存在しないことから説明されるかもしれない。すなわち TRP の脳内取り込みは増加していても、ニューロン終末部に移動するなかで5-HT に代謝され、終末部では TRP の増加所見がなくなるのではないかと考えられる。また今回の海馬での実験でも5-HT, 5-HIAA 濃度の上昇が示唆されたことは、終末部で5-HT の貯蔵が増加し、放出が亢進している所見と思われる。こうした3薬物に共通する所見がそのまま気分安定作用と結びつくとのは確証はない。しかしながら、気分や不安などと密接に関係していると考えられている5-HT 系神経伝達に関わる物質が、それぞれ性格の異なる3薬物間できわめて類似する変化を示すことは、興味深い所見と思われる。

【参考文献】

池田良一, 気分安定薬の作用機序に関する研究—Li, CBZ および VPA 慢性投与時のラット脳内 MA 濃度の変化—, 薬物・精神・行動 13: 295~307 (1993)

8) 精神分裂病におけるドーパミン D2 受容体遺伝子の解析

福島 昇 (新潟南病院内科)  
田中 敏恒・高橋 誠 (新潟大学精神科)  
亀田 謙介・飯田 眞 (新潟大学精神科)  
五十嵐修一・田中 一 (新潟大学神経内科)  
辻 省次 (白根健生病院 神経内科)  
小野寺 理 (白根健生病院 神経内科)

【はじめに】精神分裂病の原因のひとつに遺伝因が存在することは臨床遺伝学的研究から明らかとされている。また分裂病の成因論においてドーパミン系の異常は最も注目されてきた仮説のひとつである。ドーパミン D2 受容体遺伝子は第11番染色体の長腕に位置し、7つの intron と8つの exon からなっている。1993年東京医科歯科大の融(とおる)らのグループによりこの D2 受容体の翻訳領域である第7 exon に多型が存在することが発見された。この部分は細胞内第3ループに相当する部分であり、311番目のアミノ酸であるセリン (Ser 311) がシステイン (Cys 311) に変異するとのことである。そしてこの Cys 311 と分裂病の有意な関連を報告した。今回我々はこの報告を追試することを目的に Cys 311 と分裂病との関連について検討を加えた。

【対象と方法】患者は DSM-III-R で精神分裂病と診断された15から70歳までの106名と22から43歳までの正常対照群87名である。

また患者に対しては書面で研究の主旨を説明した後、同意を得られた者に限って今回の研究対象とした。

静脈より全血を採取し、フェノール法により DNA を抽出し、PCR 法を用いて関心領域を増幅した後、制限酵素 Cfr13I により PCR 産物を切断し、ドーパミン D2 受容体の Ser 311 から Cys 311 への変異を検出した。

【結果と考察】D2 受容体多型における、遺伝子型の出現頻度について、Cys 311 の出現頻度は分裂病群全体でも、また25歳未満の発症、遺伝負因の有無などで患者群を2分してもとくに有意な関連は認められなかった。また精神分裂病の症状評価尺度である Manchester scale を用いて各々の評価項目を遺伝子型間で比較しても有意差には到らなかった。しかし、調査時点で外来患者と入院患者に2分して Cys 311 の出現頻度を比較してみると、外来患者群で有意に Cys 311 の出現頻度が高いことがわかった。

患者—対照研究では、無行為抽出が原則であるが、完全には不可能なため分裂病のように heterogeneity が

高いと思われるような疾患についてはなおさら、臨床特徴を適正に評価した上で、できるだけ類似した対象について検討しないと、追試として妥当性を欠くことになりう。今のところ Cys 311 と分裂病の関連は否定的ではあるが、軽症分裂病を主に対象とした追試が更に必要と思われる。

#### 9) 精神分裂病におけるドーパミン D4 受容体遺伝子の解析

田中 敏恒・高橋 誠	真 (新潟大学精神科)
亀田 謙介・飯田 一	
五十嵐修一・田中 一	(新潟大学神経内科)
辻 省次	
小野寺 理	(白根健生病院)
	神経内科

【はじめに】精神分裂病の原因のひとつに遺伝因が存在することは明らかである。分裂病の成因論においてドーパミン (DA) 系の異常は最も注目されてきた仮説のひとつである。最近 DAD4 受容体がクローン化され、その特性が解明されてきた。多くの抗精神病薬は DAD2 受容体に結合しその薬理作用を発現していると言われていた。ところが clozapine は DAD4 受容体に対する親和性が DAD2 受容体に対するそれより10倍高く更に、D2 antagonist である haloperidol に反応しない分裂病患者に対してもその有効性が確認されている。また、精神分裂病患者の線条体には D4 受容体が増加しているという報告がある。これらの事実から、DAD4 受容体は精神分裂病の候補遺伝子であると考えられる。

DAD4 受容体遺伝子は第11番染色体の単腕に位置し、3つの Intron と4つの exon からなっており、翻訳領域である第3 exon に多型が存在することが発見された。この部分は細胞内第3ループに相当する部分であり、48塩基対を1単位とする繰り返し構造があり、この繰り返し回数が2から10回まで存在し、特定条件下での clozapine に対する親和性が異なっていることも報告された。さらにこの繰り返し単位は19種類あり、合計25種類の haplotype があり、アミノ酸配列の異なる18種類もの DAD4 受容体が存在していると言われている。

今回我々は、DAD4 受容体の長さの多型と分裂病の関連について検討してみたので、ここに報告する。

【対象と方法】患者は DSM-III-R で精神分裂病と診断された15から70歳までの70名、対照群は22歳から43歳までの大学職員と学生76名である。静脈より全血を採取し、フェノール法により DNA を抽出し、PCR 法を用

いて DAD4 受容体の繰り返し配列部分の長の多型について分析した。

【結果】D4 受容体多型における対立遺伝子と、遺伝子型の出現頻度について、2回から6回までの繰り返し回数を持つ対立遺伝子が同定され、4回の繰り返しを持つ対立遺伝子が分裂病群、対照群ともに最も出現頻度が高かった。各々の対立遺伝子および遺伝子型の出現頻度を分裂病群と対照群で比較してみると、分裂病全体で解析すると両群間では有意な差は認められなかった。次に、遺伝負因の有無、発症年齢の高低、重症度の違いで分裂病群を各々2分し、対照群と比較してみたが、やはり有意な差は得られなかった。今回の結果から、DAD4 受容体遺伝子と分裂病の関連性は否定的であった。

#### 10) 50代うつ病女性の Couple Rorschach

—個別反応との対比とその治療の可能性—

七里 佳代・佐藤 新 (新潟大学  
精神医学教室)

娘の結婚を契機に55歳で発症し、病像が遷延化しているうつ病女性例とその夫に個人ロールシャッハをおこない、一週間後に夫婦共同の Couple Rorschach を施行して、夫婦それぞれのパーソナリティを特徴と夫婦間のコミュニケーション様式を分析した。

個人ロールシャッハでは、患者は情緒性豊かな感覚・直感優位の人格構造を示し、夫は情緒的な共感性に乏しく形式的・論理的側面を重視する傾向を示した。個人反応で認められたふたりの人格特徴は対照的であったが、互いに補い合う構造を示していた。

Couple Rorschach では9個の合意反応が得られ、個人反応との対比では、患者の提示反応によるものが2、夫の提示反応によるものが4、折衷的加工がなされたものが2、最初から一致していたものが1であった。量的には夫の提示反応が採用されることが多く、夫婦間では患者が夫に同調するコミュニケーション様式が示された。しかしその過程では、お互いの特徴を確認し合う動きと、それぞれの持っている資源を共に出し合う方向への変化が認められ、Couple Rorschach が夫婦間のコミュニケーションを深める媒体として働いたものと思われた。

本症例は夫と人格構造が好対照をなしており、日常生活レベルでの夫婦の心理的な結合力の弱さに基づく患者の心理的孤立が、発症と病像の遷延化に関与していると考えられたが、話し合いの中で合致点を見だしてゆく体験が、孤独感を募らせていた患者にとって、夫の存在