

- amphetamine psychosis and schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.*, 22: 768-773, 1986:
- 4) Kojima T., Matsushima E., Nakajima K.: Eye movement in acute, chronic and remitted schizophrenics. *Biol. Psychiatry*, 27: 975-989, 1990
  - 5) Kojima T., Matsushima E., Ohta K.: Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia - a WHO multi-center study. *Schizophr. Res.*, 52: 203-213, 2001
  - 6) Konuma K.: Use and abuse of amphetamines in Japan. *Amphetamine and Its Analogs*(Cho A. K., Segal D. S. ed.), pp415-435, Academic Press, San Diego, 1994
  - 7) Laruelle M., Abi-Dargham A., Gil R.: Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phase. *Biol. Psychiatry*, 46: 56-72, 1999
  - 8) Matsushima E., Kojima T., Ohta K.: Exploratory eye movements dysfunction in patients with schizophrenia: Possibility as a discriminator for schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.*, 32: 289-295, 1998
  - 9) Mikami T., Naruse N., Fukura Y.: Vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis-using exploratory eye movements. *Psychiatr. Clin. Neurosci.* (in press).
  - 10) Sato M.: A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. *Annual N. Y. Acad. Sci.*, 654: 160-170, 1992
  - 11) 佐藤光源: 覚せい剤精神病の臨床と基礎、*精神経誌*、104: 179-209, 2002
  - 12) Sato M., Numachi Y., Hamamura T.: Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 18: 115-122, 1992
  - 13) Tandon R., DeQuardo J. R., Goodson J.: Effect of Anticholinergics on Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.*, 28: 297-302, 1992
  - 14) Robinson T.E., Becker J.P.: Behavioral sensitization is accompanied by enhancement in amphetamine-stimulated dopamine release from striatal tissue in vivo. *Eur. J. Pharmacol.*, 85: 253-254, 1982
  - 15) Takahashi S., Matsushima E., Kojima T.: Study of the families and twins of schizophrenia. *Eyes and The Mind*(Kojima T, Matsushima, Ando K ed.), Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 2000

Table 1 Demographic characteristics of the groups of MAP psychosis, schizophrenia, and healthy controls

Groups	Patients of MAP psychosis				Schizophrenics		Healthy Controls	
	Transient Type	Prolonged Type	Persistent Type		Lightly Disturbed Group	Severely Disturbed Group		
Number of subjects	48	16	14	18	11	7	30	30
mean age (years, mean±SD)	33.0±8.5	32.9±8.1	31.9±10.8	34.0±7.2	34.5±5.0	33.1±10.1	34.8±8.8	31.5±5.3
Gender (M:F)	34:14	9:7	9:5	16:2	10:1	6:1	20:10	21:9
mean years of full-time education (mean±SD)	10.3±1.5a	10.8±1.7	10.5±1.5	9.7±1.2a	9.5±0.8a	10.0±1.7	10.8±1.9b	11.9±0.5
dose of medication at the test (chlorpromazine equivalents) (mg, mean±SD)	1016±1353	488±556	596±520	1810±1872c, d	1610±1416	2125±2531c	1363±899	-
mean duration of illness (years)	6.0±5.3e	6.2±6.2e	3.7±3.3e	7.6±5.4f	7.2±5.5	8.0±5.6	14.1±9.3	-

Gender for 3 groups ( $\chi^2=0.150$ , d.f.=2,  $p=0.6981$ )

a  $P<0.01$  versus Healthy controls (ANOVA with Scheffé)

b  $P<0.05$  versus Healthy controls (ANOVA with Scheffé)

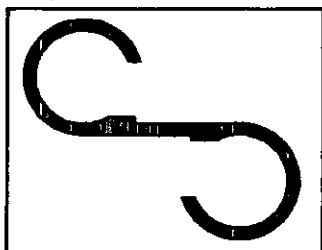
c  $P<0.05$  versus Transient Type (ANOVA with Scheffé)

d  $P<0.05$  versus Prolonged Type (ANOVA with Scheffé)

e  $P<0.01$  versus Schizophrenia (ANOVA with Scheffé)

f  $P<0.05$  versus Schizophrenia (ANOVA with Scheffé)

A. 標的図



B. 標的図と一部異なった図

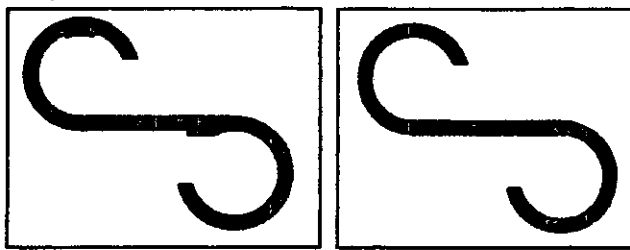


Fig. 1 探索眼球運動検査に用いた図 (横S字型図形)

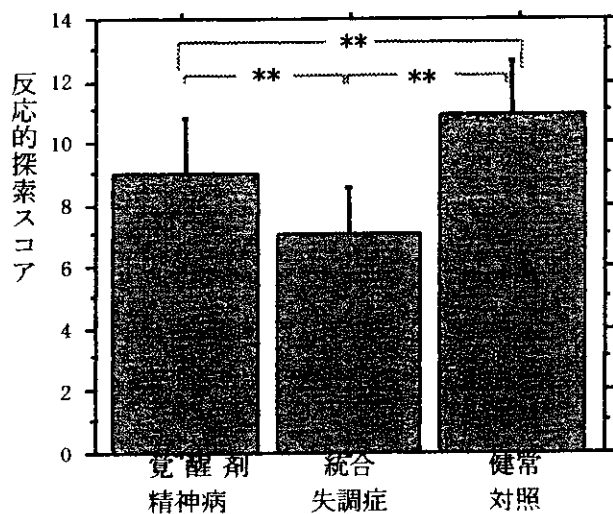
Table 2 BPRS at the test, GAF at the time symptoms stable, and family history in the groups of MAP psychosis and schizophrenia

Groups	Patients of MAP psychosis					Schizophrenics
	Transient Type	Prolonged Type	Persistent type			
			Lightly Disturbed Group	Severely Disturbed Group		
Total Scores	10.5±5.0a	8.9±4.2a	11.1±4.5a	8.7±3.8a	16.0±6.2b	31.2±17.0
BPRS	Subscale for Positive Symptoms					
	1.7±2.1a	1.4±2.3a	1.3±1.2a	1.5±1.1a	3.3±3.6b	7.3±3.8
GAF	Subscale for Negative Symptoms					
	1.4±2.3a	0.0a	1.1±2.7a	1.9±1.4a	4.3±2.6	7.5±3.6
family history of schizophrenia	9 (18.8%)	2 (12.5%)	3 (21.4%)	2 (18.2%)	2 (28.6%)	10 (33.3%)
No family history	39 (81.3%)	14 (87.5%)	11 (78.6%)	9 (81.8%)	5 (71.4%)	20 (66.7%)

Family history for Map psychotics and schizophrenics ( $\chi^2=2.131$ , d. f. =1,  $p=0.1444$ ), four groups of MAP psychosis and schizophrenics ( $\chi^2=2.893$ , d. f. =4,  $p=0.5759$ )

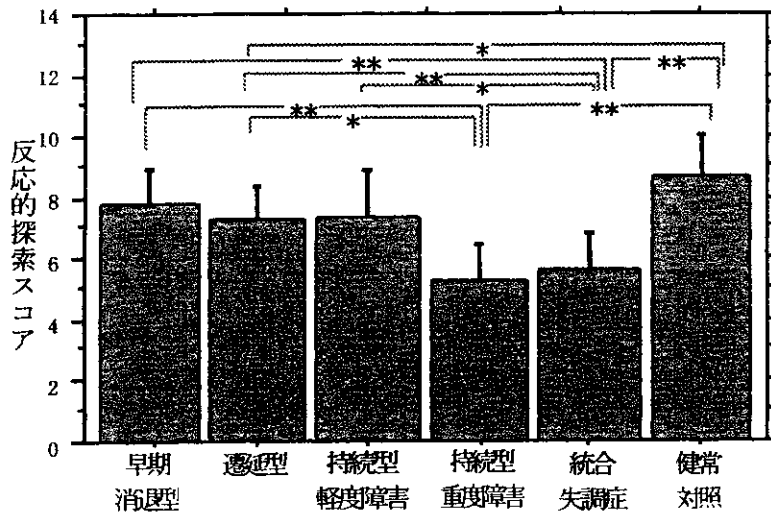
a  $P<0.01$  versus Schizophrenia (ANOVA with Scheffé)

b  $P<0.05$  versus Schizophrenia (ANOVA with Scheffé)



ANOVA with Scheffé \*\*  $p < 0.01$

Fig. 2 3群による反応的探索スコアの比較



ANOVA with Scheffé \*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$

Fig. 3 6群による反応的探索スコアの比較

平成 14 年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）研究  
「規制薬物の依存及び神経毒性の発現に関わる仕組みの  
分子生物学的解明に関する研究」分担研究報告書

覚せい剤精神病に関わる臨床遺伝学的研究 - ドパミン D2、D3、

D4 ドパミン受容体遺伝子多型における関連研究

分担研究者 氏家 寛<sup>1</sup>

共同研究者 勝 強志<sup>1</sup>、野村 晃<sup>1</sup>、中田謙二<sup>1</sup>、稲田俊也<sup>2</sup>、原野陸正<sup>3</sup>、小宮山徳太郎<sup>4</sup>、山田光彦<sup>5</sup>、関根吉統<sup>6</sup>、曾良一郎<sup>7</sup>、伊豫雅臣<sup>8</sup>、尾崎紀夫<sup>9</sup>、黒田重利<sup>1</sup>、JGIDA<sup>10</sup>

所属 <sup>1</sup>岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学分野、<sup>2</sup>名古屋大学、<sup>3</sup>久留米大学、<sup>4</sup>国立精神・神経センター武蔵病院、<sup>5</sup>昭和大学附属烏山病院、<sup>6</sup>浜松医科大学、<sup>7</sup>東北大学、<sup>8</sup>千葉大学、<sup>9</sup>藤田保健衛生大学、<sup>10</sup> Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse

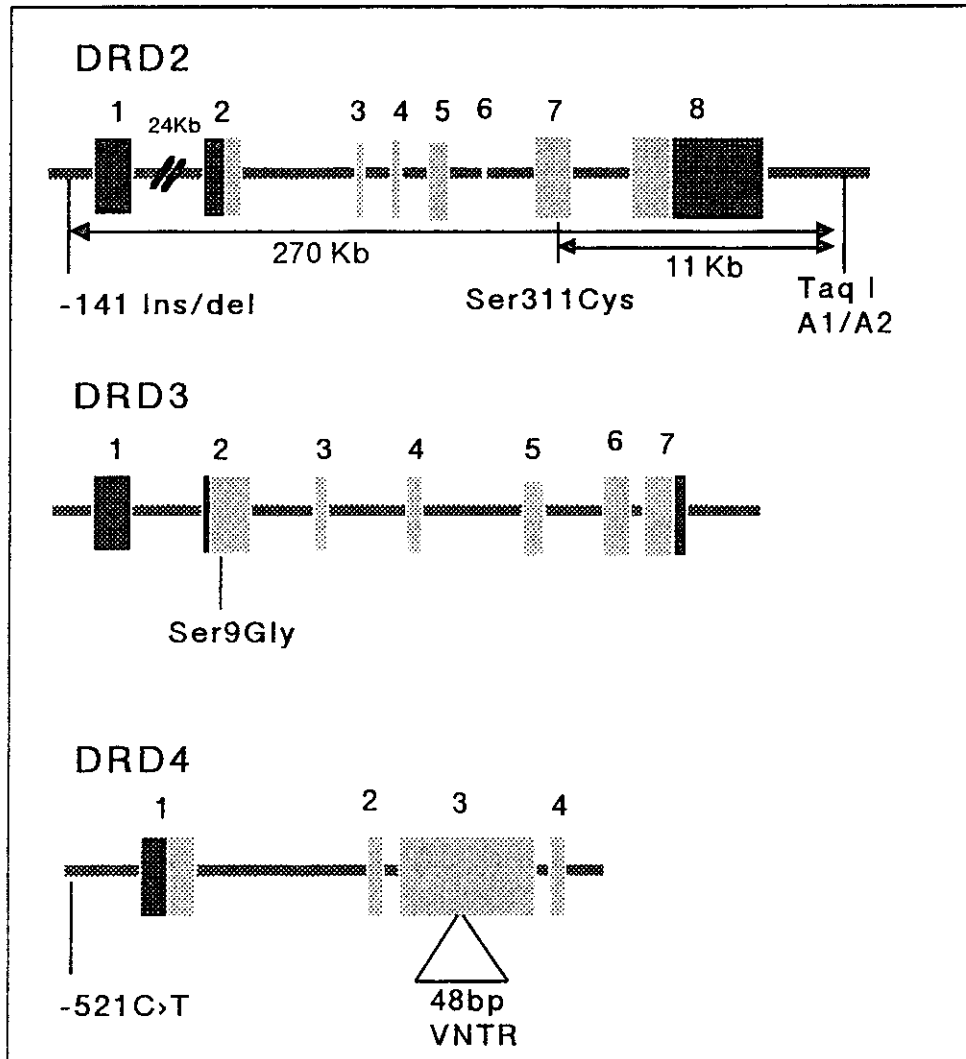
（研究要旨）薬物依存や薬物誘発性精神病の発症メカニズムにおける個々人の脆弱性に関与する遺伝要因を明らかにするため、覚せい剤依存・精神病患者のゲノム解析を行っており、昨年度は覚せい剤の primary site であるドパミントランスポーター（以下 hDAT1）と D2 受容体（以下 hDRD2）遺伝子について解析し、覚せい剤精神病の遷延型（治療後 1 ヶ月以上精神病が持続するもの）では 3'非翻訳部位 VNTR で common allele である 10 回リピート以外の allele が有意に多く、難治性のリスクファクターであることを見出した。平成 14 年度は、患者数を更に増やし、DRD2 遺伝子を再解析し、また、DRD3、DRD4 遺伝子についても解析した。対象は健常コントロール 210 名、覚せい剤使用者 170 名（内、精神病性障害合併は 140 名）である。DRD2 遺伝子多型は依存者全体、覚せい剤精神病患者全体とは相関しなかったが、phenotype に影響することがわかった。DRD2 遺伝子 TaqI A 多型では A1/A1 遺伝子型を持つものは、有意に覚せい剤使用から精神病発病までの潜時が長く、治療後は遷延型にはなりにくく、フラッシュバックも生じにくいことがわかった。また、プロモーター部位の-141Ins/Del では Del アレルを持つものは、逆に精神病発現までの潜時が短く、そのオッズ比は 5.4 倍と強力な危険因子であった。統合失調症に相関することが報告されている Ser311Cys は覚せい剤精神病には相関しなかった。DRD3 遺伝子では Ser9Gly 多型、DRD4 遺伝子ではプロモーター部位の-521C>T 多型と 48bp の VNTR 多型をを検討したが、いずれも覚せい剤依存、覚せい剤精神病、また、その表現型のいずれにも相関は示さなかった。今回の結果では、DRD2 受容体遺伝子多型は覚せい剤依存が精神病合併しやすさや精神病的予後に大きな影響を与え、個人の予後予測因子となりえることが推定された。

A. 目的

薬物依存や薬物誘発性精神病の形成に遺伝要因が強く影響していることが双子研究などから指摘されており、特に興奮剤、オピオイドで顕著である<sup>26)</sup>。best-fit model 解析で遺伝率を算出すると、遺伝率は 0.71-0.83 と驚

くほど高い値がはじきだされている<sup>25, 28)</sup>。これらのことを基盤とし、本邦で最も問題である覚せい剤乱用・精神病の遺伝要因を解析し、その発症脆弱性や予後に関わる因子を検討している。昨年は覚せい剤の脳内一次作用点であるドパミントランスポーター遺伝子、

図 1. 遺伝子構造と各 snp の位置



hDAT1 とドパミン D2 受容体遺伝子 DRD2 を検討し、hDAT1 遺伝子の 3'非翻訳部位 VNTR で 10 回リピート以外の non-common allele を有する患者は覚せい剤精神病が遷延しやすい（治療後 1 ヶ月以上精神病が持続するもの）ことを見出した<sup>27)</sup>。一方、DRD2 遺伝子の TaqIA 多型の A1/A1 遺伝子型を有する患者では遷延型が有意に少なく、また、フラッシュバックの合併も少ないことが示され、予後の良い因子であることが示唆された。本年度は、昨年の結果を確認するために症例数を増やし DRD2 遺伝子 TaqIA 多型の結果および -141C Ins/Del 多型を再検するとともに、統合失調症と関連が示されている

Ser311Cys を新たに解析した。また、薬理的に近似するドパミン D3、D4 受容体遺伝子の DRD3、DRD4 遺伝子についても解析した。  
B. 方法

1. 対象

対象は覚せい剤使用者は 170 名で、男性 134 名、女性 36 名、平均年齢 36.2 +/- 11.8 歳と昨年度に較べ約 40 名の新規患者を加えた。すべて日本人である。遺伝子バックグラウンドの拡散をできるだけ軽減するため、九州北部、瀬戸内地方、中京東海地方、関東の病院の受診者とし、関東以北や南九州、北陸地方は本研究には組み入れなかった。非使用対照者は性、年齢を一致させた健常者で、薬

表1. ドパミン D2 受容体遺伝子多型と覚せい剤依存、精神病

DRD2 Taq 1A	N	Genotype			p	Allele		p
		A1/A1	A1/A2	A2/A2		A1	A2	
Control	203	14.8%	45.3%	39.9%	-	37.4%	62.6%	-
METH Dependence	156	17.3%	42.9%	39.7%	0.79	38.8%	61.2%	0.71
METH Psychosis	146	16.8%	44.8%	38.5%	0.87	39.2%	60.8%	0.64
Latency of Psychosis								
3y<	46	11.5%	57.4%	31.1%	0.04	37.0%	63.0%	0.87
3y≥	45	21.4%	35.7%	35.6%		35.6%	64.4%	
Prognosis of Psychosis								
Transient	87	21.8%	37.9%	40.2%	0.039	40.8%	59.2%	0.41
Prolonged	59	7.5%	56.6%	35.8%		35.8%	64.2%	
Spontaneous Relapse								
+	51	5.9%	54.9%	39.2%	0.019	33.3%	74.5%	0.08
-	89	22.5%	39.3%	38.2%		42.1%	58.4%	
poly-drug abuse								
-	47	8.5%	46.8%	44.7%	0.13	31.9%	68.1%	0.15
+	103	22.4%	37.9%	42.5%		41.7%	59.7%	
heavy	49	21.4%	40.8%	37.9%	0.16	41.8%	58.2%	0.12

DRD2 -141 Ins/Del	N	Genotype			p	Allele		p
		Ins/Ins	Ins/Del	Del/Del		Ins	Del	
コントロール	160	73.1%	25.6%	1.3%	-	85.9%	14.1%	-
覚せい剤精神病	115	71.3%	25.2%	3.5%	0.47	83.9%	16.1%	0.51
幻覚出現までの潜時								
3y<	51	54.9%	39.2%	5.9%	0.0004	74.5%	25.5%	0.00008
3y≥	51	90.2%	7.8%	2.0%		94.1%	5.9%	
幻覚の消え方								
早期消退	64	70.3%	25.0%	4.7%	0.73	82.8%	17.2%	0.44
遷延	45	75.6%	22.2%	2.2%		86.7%	13.3%	
フラッシュバック								
+	40	77.5%	20.0%	2.5%	0.17	87.5%	12.5%	0.08
-	83	65.1%	31.3%	3.6%		80.7%	19.3%	
多剤乱用								
-	38	68.4%	26.3%	5.3%	0.71	81.6%	18.4%	0.83
+	89	70.8%	27.0%	2.2%		84.3%	15.7%	
重度	51	64.7%	31.4%	3.9%	0.86	80.4%	19.6%	0.62

DRD2 Ser311Cys	N	Genotype			p	Allele		p
		Ser/Ser	Ser/Cys	Cys/Cys		Ser	Cys	
Control	210	95.2%	4.8%	0.0%	-	97.6%	2.4%	-
METH Dependence	157	91.7%	8.3%	0.0%	0.17	95.9%	4.1%	0.55
METH Psychosis	144	91.7%	7.6%	0.0%	0.18	95.8%	4.2%	0.51
Ser/Cys 12例の内訳								
Age of First Use	18-25y, 20.8±2.5y							
Latency of Psychosis	1Mo-15y, 3.8±4.4y							
Prognosis of Psychosis	早期消退6例、遷延型5例							
Spontaneous Relapse	あり4例、なし8例							
poly-drug abuse	なし5例、あり8例、重度2例							

物依存以外にその他の精神神経疾患の既往歴が無く、また、家族歴にもアルコールを含め薬物依存歴の無いものとした。また、できるだけ居住地域も一致させた 210 名で、男性

165 名、女性 45 名で、平均年齢は 36.6 +/- 10.6 歳であり、対照群も昨年度より約 50 名増やした。研究に先立ち、岡山大学及び各参加病院、施設で倫理委員会の審査、承認を受

表 2. ドパミン D3 受容体遺伝子多型と覚せい剤依存、精神病

DRD3 Ser9Gly	N	Genotype			p	Allele		p
		Ser/Ser	Ser/Gly	Gly/Gly		Ser	Gly	
Control	210	51.9%	39.0%	9.0%		71.4%	28.6%	
METH Dependence	153	49.7%	43.1%	7.8%	0.79	71.2%	28.8%	0.93
METH Psychosis	129	51.2%	41.1%	7.8%	0.66	71.7%	28.3%	0.95
<b>Latency of Psychosis</b>								
3y<	55	50.9%	36.4%	12.7%		69.1%	30.9%	
3y≥	62	50.0%	45.2%	4.8%	0.15	72.6%	27.4%	0.23
<b>Prognosis of Psychosis</b>								
Transient	74	51.4%	39.2%	9.5%		70.9%	29.1%	
Prolonged	49	53.1%	40.8%	6.1%	0.80	73.5%	26.5%	0.86
<b>Spontaneous Relapse</b>								
+	63	58.7%	34.9%	6.3%		76.2%	23.8%	
-	51	49.0%	39.2%	11.8%	0.46	69.6%	31.4%	0.20
<b>poly-drug abuse</b>								
-	39	46.2%	46.2%	7.7%		69.2%	30.8%	
+	92	51.1%	41.3%	7.6%	0.87	71.7%	45.1%	0.58
heavy	50	46.0%	44.0%	10.0%	0.92	68.0%	32.0%	0.99

け、すべての対象者からは文章によるインフォームドコンセントを得ている。

患者の診断は ICD-10 に拠った、その内訳は依存症 (F15.2) が 153 名、そのうち精神病性障害 (F15.5) を合併しているものが 140 名 (以下、単に覚せい剤精神病と呼ぶ)、使用のみで依存症のない者が 14 名である。

## 2. ゲノム解析による相関研究

対象者から末梢血 6ml を採血し、スタンダードな方法でゲノム DNA を抽出し、以降の解析に使用した。

DRD2 遺伝子では機能性多型であることが知られているプロモーター領域にある -141Ins/Del 多型、exon7 にある non-synonymous 多型である Ser311Cys、3' 下流の Taq IA 多型とを解析した (図 1 上)。Taq IA 多型と -141Ins/Del 多型のプライマーおよび解析条件は昨年度報告書に記載した方法<sup>27)</sup>で行った。Ser311Cys 多型は Arinami ら<sup>2)</sup>の方法に従い、5'-ACCAGCTGACTCTCC CCGACCGGT3', 5'GGAAGGACATGGCA GGGAATGGGAC-3'プライマーを用い、アニーリング 60 度で PCR 増幅し、Cfr13I で切断後 4.5% agarose gel で解析した。

DRD3 遺伝子では exon2 の Ser9Gly 多型を Lannfelt ら<sup>13)</sup>の方法に従い、5'-GCTCTATCTCCA ACTCTCACAA3', 5'-AAG TCTACTCACCTCCAGGTA-3'のプライマ

ー、60 度のアニーリング温度、MscI で切断した。

DRD4 遺伝子はプロモーター領域の機能性多型である -521C>T 多型を Okuyama ら<sup>21)</sup>の方法に従い、5'-ATGAGCTAGGCG TCGGCGG3', 5'-GCATCGACGCCAGCGC CATCCTACC-3'のプライマーで、アニーリング 57 度で増幅し、NsbI で切断後 2.5% agarose gel で解析した。Exon3 上の VNTR 多型は Van Tol らの方法に従い、5'-CTGCTCTACTGGGCC ACGTT-3', 5'-TCTGCGGTGGAGTCTGG GGT-3'プライマーを使用し、一方のプライマーを Texas red でエンドラベルし、PCR (アニーリング温度 50℃) で増幅し、6% polyacrylamide gel に size standard と一緒に SQ5500 DNA sequencer で (Hitachi Co., Japan) 電気泳動し、Fragyls 2 (Hitachi Co., Japan) を用いてコンピューターでフラグメントの長さを決定し、リピート数を算出した。

統計には解二乗検定、Fisher's exact test、Monte Carlo 法による Clump を用いた。

## C. 結果

### 1. 臨床症状

患者の内訳は上述したが、男女比は約 4 : 1 と男性に多く、昨年とほぼ同様である。覚せい剤の初回使用年齢は 21.0+/-5.5 歳であ

表3. ドパミン D4 遺伝子多型と覚せい剤依存、精神病

DRD4 -521C>T	N	Genotype			p	Allele		p	C allele OR=0.42
		CC	CT	TT		C	T		
Control	159	17.6%	55.3%	27.0%	-	45.3%	54.7%	-	
METH Dependence	153	17.6%	52.3%	30.1%	0.62	43.8%	56.2%	0.70	
METH Psychosis	141	18.4%	53.9%	27.7%	0.96	45.4%	54.6%	0.97	
User wo Psychosis	26	7.7%	38.5%	53.8%	0.03	26.9%	73.1%	0.011	
Latency of Psychosis									
3y<	80	23.3%	50.0%	26.7%		48.3%	51.7%		
3y≥	67	16.4%	52.2%	31.3%	0.60	42.5%	57.5%	0.35	
Prognosis of Psychosis									
Transient	82	18.3%	50.0%	31.7%		43.3%	56.7%		
Prolonged	53	20.8%	58.5%	20.8%	0.37	50.0%	50.0%	0.28	
Spontaneous Relapse									
+	51	21.6%	47.1%	31.4%		45.1%	54.9%		
-	87	16.1%	57.5%	26.4%	0.48	44.8%	55.2%	0.98	
poly-drug abuse									
-	47	25.5%	40.4%	34.0%		45.7%	54.3%		
+	112	6.7%	55.4%	34.4%	0.12	41.1%	58.9%	0.44	
heavy	61	14.8%	50.8%	34.4%	0.34	40.2%	59.8%	0.41	

DRD4 VNTR	N	Repeat Numbers						p (by CLUMP)
		2	3	4	5	6	7	
Control	210	8.8%	0.7%	85.0%	3.8%	0.7%	0.7%	-
METH Dependence	153	12.7%	0.3%	81.3%	3.0%	1.3%	0.3%	0.35
METH Psychosis	137	12.8%	0.4%	81.0%	3.3%	1.1%	0.4%	0.41
Age of First Use								
20y<	78	12.2%	0.6%	80.1%	5.1%	1.3%	0.0%	
20y≥	86	13.4%	0.0%	82.6%	2.3%	1.2%	0.6%	0.46
Latency of Psychosis								
3y<	58	12.1%	0.9%	81.9%	3.4%	0.9%	0.0%	
3y≥	65	10.8%	0.0%	83.1%	3.8%	1.5%	0.0%	0.96
Prognosis of Psychosis								
Transient	80	12.5%	0.6%	81.3%	3.1%	1.3%	0.0%	
Prolonged	51	12.7%	0.0%	81.4%	3.9%	1.0%	1.0%	0.87
Spontaneous Relapse								
+	49	13.3%	0.0%	80.6%	4.1%	2.0%	0.0%	
-	84	12.5%	0.6%	81.0%	3.0%	0.6%	0.6%	0.96
poly-drug abuse								
-	37	16.2%	1.4%	75.7%	1.4%	2.7%	1.4%	
+	92	12.0%	0.0%	82.6%	4.3%	0.5%	0.0%	0.083
heavy	46	13.0%	0.0%	79.3%	6.5%	0.0%	0.0%	0.17

均 5.7 年であった。精神病の治療後の経過では、治療後 1 ヶ月以内に消退する早期消退型が 65%で、治療後 1 ヶ月以上持続する遷延型が 35%で、昨年より早期消退型の割合が増えた。また、いわゆるフラッシュバック

1X.70 ではなく、薬物使用無しに精神病状態が出現する自然再燃をここでは指す) の合併は 36%に見られ、覚せい剤以外の多剤乱用は 69%にみられた。また、アルコールやシンナーのように比較的入手が容易なもの以



外、例えば大麻、コカインなども使用した事があるものを重度多剤乱用と定義したが、これは 33%にみられた。

## 2. 遺伝子相関研究

今回調べた DRD2, DRD3, DRD4 遺伝子の各多型分布は Hardy-Weinberg 分布から逸脱していなかった。いずれの多型も覚せい剤精神病全体、または覚せい剤依存全体との相関は示さなかった。覚せい剤精神病の臨床特性においては、DRD2 遺伝子の TaqIA 多型で A1/A1 遺伝子型が覚せい剤初回使用から発症までの潜時、治療後の精神病症状の消退の期間、フラッシュバックの合併の有無で有意な相関が見られた。多剤乱用では差はなかった。アレル頻度ではフラッシュバックの合併の有無で有意傾向が示された。その他では有意な相関を示さなかった。

DRD3 遺伝子 Ser9Gly 多型では遺伝子型、アレル頻度共に、覚せい剤依存全体、覚せい剤精神病全体では相関を示さなかった。また、覚せい剤精神病の臨床症状でも、精神病発現潜時、治療後の精神病症状消退期間、フラッシュバック合併の有無、多剤乱用の有無についても相関は見られなかった。

DRD4 遺伝子のプロモーター領域の -521C>T 多型においても、覚せい剤依存全体、精神病全体と相関はなかった。ただ、覚せい剤使用者で精神病合併のない者、つまり、使用のみと依存者で精神病が発現しなかった者では対照群、精神病合併群に比べて有意に CC 遺伝子型または C アレル頻度が少なかった。しかし、これらの患者数は 26 人と少なく、type I error の可能性が考えられる。精神病の各臨床病像とは相関を示さなかった。DRD4 の exon3 上の VNTR 多型では各アレル頻度では 4 回リピートが最も多く 85%を占め、以下 2 回リピート、5 回リピートが続き、それ以外の 3, 6, 7 回リピート頻度は 1%以下であった遺伝子型でも 4/4 リピートが最も多く、ついで 2/4 リピート、4/5 リピートが続きそれ以外では希であった。DRD4 遺伝子の VNTR 多型は遺伝子型、アレル頻度共、覚せい剤依存症、精神病に相関はなかった。精神病の臨床病像では多剤乱用でアレル頻度と遺伝子型で有意傾向がみられ、また、重度多剤乱用では遺伝子型でも有意傾向がみられ

た。ただ、その内容では、common allele である 4/4 遺伝子型が多剤乱用有りは無いより多いが、重度多剤乱用は 4/4 遺伝子型少ないと一定した傾向は示して居らず、意義は不明である。

## D. 考察

昨年と今年度の結果を表 4 にまとめ、それぞれの危険度を示すためオッズ比を算出した。また、ドパミン系全体での影響を知るため、稲田らによる DRD1, DRD5 の結果もあわせて表示した。ドパミン D1 受容体の -48A>G 多型は覚せい剤依存者全体での弱い危険因子であり、依存形成に影響することが示された。一方、それ以外のドパミン関連遺伝子は依存自体には影響しないが、覚せい剤精神病の臨床病像、すなわち経過や予後に大きな影響を生じることが明らかとなった。DRD2 遺伝子の TaqIA 多型で A1/A1 遺伝子型が覚せい剤初回使用から発症までの潜時が 3 年以上に比べ 3 年未満が有意に少なく、治療後の精神病症状の消退では遷延型より早期消退型で有意に多かった。また、フラッシュバックの合併も有意に少なかった。これらは予後の良い因子であり、オッズ比はそれぞれ 0.49 0.29, 0.21 であり、かなり強力な negative risk factor であることがあきらかとなった。DRD2 の -141C Ins/Del 多型では、Del アレルが精神病発症潜時が有意に短く、そのオッズ比は 5.47 と極めて強力な risk factor であった。統合失調症で発症脆弱性に関わるとされる Ser311Cys は、そのアレル頻度自体がかなり低く覚せい剤精神病での役割は検出できなかった。

今回検討した DRD2 遺伝子の二つの多型はどちらも機能性多型であることが確かめられている。TaqIA 多型では A1 アレルを有する者ではドパミン D2 受容体機能が低下しているという報告が複数ある。例えば、死後脳研究では A1 アレルを有する者は基底核の D2 受容体密度が 30-40%少ないという報告<sup>19, 24</sup>があり、PET でも一致した結果が得られている<sup>23</sup>。また、ドパミン機能を一部反映すると考えられている P300 事象関連電位でもその潜時が延長するという報告<sup>5)</sup>や、視空間タスクの不良という報告<sup>3)</sup>が見られる。また、-

表4. まとめ

Gene	Polymorphism	Function	Allele/ Genotype	Effects	Odds Ratio	IC95
DRD1	-48A>G	Transcription?	G	依存形成	1.68	1.32-2.12
DRD2	TaqI A	DRD2 dysfunction	A1/A1	幻覚出現潜時の遅延	0.49	0.29-0.78
				幻覚消失が早期	0.29	0.16-0.52
				フラッシュバックの合併	0.21	0.11-0.41
	-141C Ins/Del	Decreased transcription	Del	幻覚出現潜時の短縮	5.47	3.30-8.87
DRD3	Gly9Ser	Nonsynonymous		-		
DRD4	-521C>T	Transcription		-		
	VNTR in exon3	Novelty seeking		-		
DRD5	Microsatellite	?		-		
DAT1	VNTR in 3'UTR	Decreased DAT1 density?	non-10 repeat	幻覚の遅延化	3.1	1.83-5.24

141Ins/Del 多型では Del アレルはドパミン D2 受容体の転写率が半分以下に低下すると報告されている<sup>1)</sup>。今回の結果を合わせて考えると、TaqIA1/A1 遺伝子型、もしくは-141Del アレルを有する個人ではどちらもドパミン D2 受容体が生来的に少ないと考えられるが、覚せい剤精神病の予後に対する作用は正反対であった。すなわち、TaqIA1/A1 遺伝子型では予後の良い因子、-141Del アレルは予後の悪い因子である。従って、これらの多型はドパミン D2 受容体密度だけでなくそれ以外にも連関していると考えられる。特に TaqIA 多型は 3' flanking region に存在しているので、ドパミン D2 受容体遺伝子以外の遺伝子と連鎖しているのかもしれない。この点については更なる研究が必要である。

TaqIA 多型の研究は多くあり、Blum ら<sup>6)</sup>が最初にアルコール症と A1 アレルとの相関を報告したが、その後のメタ解析でも確認され、A1 アレルはアルコール症のリスクを約3倍にするという<sup>17)</sup>。また、薬物依存全体<sup>7)</sup>やコカイン<sup>18)</sup>、精神刺激薬全体<sup>22)</sup>、ニコチン依存<sup>20)</sup>でも A1 アレルと相関があるとされ、依存形成自体に関与していると考えられていた。しかし、これらを否定する報告も複数あり、単純な結論はだせない。今回の研究では依存形成や精神病誘発そのものには影響せず、臨床経過の慢性化に関与するという結果であり、A1 アレル保有者はむしろ予後が良いという

結果であり、オピオイド依存者での治療失敗が A1 アレル保有者は4倍になるという報告とは逆の結果とも言える。DRD2 の-141C Del/Ins 多型では薬物依存者とは相関しないという報告<sup>4)</sup>、ヘロイン依存では静脈注射には相関しないが吸引使用と相関するという報告<sup>14)</sup>があり一定していない。DRD3 Sr9Gly ではコカインまたはオピエート依存でホモ接合体が多いという報告があるが<sup>8,9)</sup>、否定する報告もある<sup>14)</sup>。DRD4 のプロモーター多型はヘロイン依存で相関無し<sup>15)</sup>、VNTR 多型では7回以上のリピート<sup>12)</sup>、または5回以上のリピート<sup>16)</sup>がヘロイン依存と相関するという報告もあるが、否定する報告も複数ある<sup>10,15)</sup>。VNTR多型では日本人ではもともと7回リピートが少ないため、意義が少ないと思われた。

#### E. 結論

覚せい剤依存症および精神病において DRD2、DRD3、DRD4 遺伝子多型との相関研究を行った。その結果、依存者全体、精神病全体とは相関しなかったが、DRD2 の TaqIA1 多型と-141C Ins/Del 多型がそれぞれ予後の良好因子と不良因子であることがわかり、特に後者はオッズ比5倍以上と圧倒的なパワーがあることがり、臨床応用に十分耐えられるマーカーとなり得ることがわかった。

[参考文献]

- 1) Arinami, T., Itokawa, M., Enguchi, H., et al.: Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet*, 343: 703-4., 1994.
- 2) Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, et al.: Association of dopamine D2 receptor molecular variant with shizophrenia. *Lancet* 343, 703-704, 1994
- 3) Berman, S.M. and Noble, E.P.: Reduced visuospatial performance in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Behav Genet*, 25: 45-58., 1995.
- 4) Blomqvist O, Gelernter J, Kranzler HR. Family-based study of DRD2 alleles in alcohol and drug dependence. *Am J Med Genet*96 :659-664, 2000.
- 5) Blum, K., Braverman, E.R., Dinardo, M.J., et al.: Prolonged P300 latency in a neuropsychiatric population with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Pharmacogenetics*, 4: 313-22., 1994.
- 6) Blum, K., Noble, E.P., Sheridan, P.J., et al.: Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *Jama*, 263: 2055-60., 1990.
- 7) Comings, D.E., Muhleman, D., Ahn, C., et al.: The dopamine D2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse. *Drug Alcohol Depend*, 34: 175-80., 1994.
- 8) Comings DE, Gonzalez N, Wu S, et al.: Homozygosity at the dopamine DRD3 receptor gene in cocaine dependence. *Mol Psychiatry*. 4:484-487, 1999.
- 9) Duaux E, Gorwood P, Griffon N, et al.: Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene is associated with opiate dependence. *Mol Psychiatry*. 3:333-336, 1998.
- 10) Franke P, Nothen MM, Wang Tet al.: DRD4 exon III VNTR polymorphism-susceptibility factor for heroin dependence? Results of a case-control and a family-based association approach. *Mol Psychiatry*. 5:101-104, 2000.
- 11) Kendler, K.S., Karkowski, L.M., Neale, M.C., et al.: Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 261-9., 2000.
- 12) Kotler M, Cohen H, Segman R, et al.: Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 2:251-254, 1997.
- 13) Lannfelt L, Sokoroff P, Marters MP, et al.: Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychiatric Genet*. 2, 249-256, 1992.
- 14) Li T, Liu X, Zhao J, et al.: Allelic association analysis of the dopamine D2, D3, 5-HT2A, and GABA(A)gamma2 receptors and serotonin transporter genes with heroin abuse in Chinese subjects. *Am J Med Genet*. 114: 329-335, 2002.
- 15) Li T, Zhu ZH, Liu X, et al.: Association analysis of polymorphisms in the DRD4 gene and heroin abuse in Chinese subjects. *Am J Med Genet*. 96, 616-621, 2000.
- 16) Li T, Xu K, Deng H, et al.: Association analysis of the dopamine D4 gene exon III VNTR and heroin abuse in Chinese subjects. *Mol Psychiatry*. 2:413-416, 1997.
- 17) Noble, E.P.: Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine

- receptor gene: a review. *Eur Psychiatry*, 15: 79-89., 2000.
- 18) Noble, E.P., Blum, K., Khalsa, M.E., et al.: Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 33: 271-85., 1993.
  - 19) Noble, E.P., Blum, K., Ritchie, T., et al.: Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 648-54., 1991.
  - 20) Noble, E.P., St Jeor, S.T., Ritchie, T., et al.: D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Med Hypotheses*, 42: 257-60., 1994.
  - 21) Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M et al. Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Mol Psychiatry* 5, 64-69, 2000
  - 22) Persico, A.M., Bird, G., Gabbay, F.H., et al.: D2 dopamine receptor gene TaqI A1 and B1 restriction fragment length polymorphisms: enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers. *Biol Psychiatry*, 40: 776-84., 1996.
  - 23) Pohjalainen, T., Rinne, J.O., Nagren, K., et al.: The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry*, 3: 256-60., 1998.
  - 24) Thompson, J., Thomas, N., Singleton, A., et al.: D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*, 7: 479-84., 1997.
  - 25) Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Eisen, S.A., et al.: Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet*, 67: 473-7., 1996.
  - 26) 氏家 寛: 薬物依存におけるゲノム解析. *分子精神医学*, 2: 38-45, 2001.
  - 27) 氏家 寛、中田謙二、坂井 歩ら: 覚せい剤精神病に関わる臨床遺伝学的研究 -ドパミン・トランスポーターおよびD2受容体遺伝子における関連研究。平成13年度総括研究報告書 厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業) 研究「規制薬物の依存及び神経毒性の発現に係わる仕組みの分子生物学的解明に関する研究」、5-13、2002
  - 28) van den Bree, M.B., Johnson, E.O., Neale, M.C., et al.: Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug Alcohol Depend*, 52: 231-41., 1998.
  - 29) Van Tol HHM, Wu CM, Guan HC et al.: Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 358, 140-152, 1992

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

分担研究課題：覚せい剤精神病患者の画像所見と遺伝的多型性の研究

分担研究者：内村 直尚<sup>1)</sup>

共同研究者：原野 睦生<sup>1)</sup>、安陪 等思<sup>2)</sup>、石橋 正彦<sup>3)</sup>、飯田 信夫<sup>4)</sup>、田中 得雄<sup>5)</sup>、  
前田 久雄<sup>1)</sup>、曾良 一郎<sup>6)</sup>、伊豫 雅臣<sup>7)</sup>、橋本 謙二<sup>7)</sup>、小宮山 徳太郎<sup>8)</sup>、  
山田 光彦<sup>9)</sup>、関根 吉統<sup>10)</sup>、稲田 俊也<sup>11)</sup>、飯嶋 良味<sup>11)</sup>、尾崎 紀夫<sup>12)</sup>、  
氏家 寛<sup>13)</sup>、薬物依存ゲノム解析研究グループ(JGIDA、Japanese Genetics Initiative for  
Drug Abuse)

所属：1) 久留米大学医学部 精神神経科、2) 同 放射線医学、3) 十全会 十全病院、4) 同 回生病院、  
5) 大法山病院、6) 東北大学大学院医学系研究科 精神神経生物学分野、7) 千葉大学医学部 精  
神科、8) 国立精神・神経センター武蔵病院 精神科、9) 昭和大学附属烏山病院 精神神経科、10)  
浜松医科大学 精神神経科、11) 名古屋大学大学院医学系研究科 精神生物学分野、12) 藤田保  
健衛生大学医学部 精神医学教室、13) 岡山大学大学院医歯学総合研究科 精神神経病態学

[ 研究要旨 ]

近年の覚せい剤関連障害についての分子生物学的研究は、脆弱性を規定するいくつかの  
遺伝子多型の存在を示唆している。本研究は、覚せい剤精神病について明らかにされつつ  
ある脆弱性規定遺伝子の多型に基づいて覚せい剤精神病を亜分類し、亜分類されたそれぞ  
れの群、すなわち、より純化された疾患単位において脳画像所見を検討することによって、  
覚せい剤精神病が脳の形態に与える影響を明らかにしようというものである。

本研究でわれわれは、覚せい剤精神病と診断され精神科病院に入院中の患者を対象に、  
ドパミン D2 レセプター遺伝子の TaqI A 多型とドパミントランスポーター遺伝子 hDAT1  
の 3'UTR の VNTR 多型の genotyping を行い、脳 MRI 所見との相関解析を行った。その結  
果、両側被殻間の視床や大脳基底核を含めた領域の形態は覚せい剤乱用や加齢による影響  
を受けにくく、一方、被殻より外側、つまり島～側頭葉は TaqI A 多型の A2A2 型である患  
者において狭小化している傾向があることが示唆された。

A. 目的

コカインや有機溶剤、あるいはアルコールなどの物質乱用による、いわゆる中毒性  
精神病では、それぞれに特徴的な脳の形態

的变化が報告されている。一方、同じ中毒  
性精神病でも、覚せい剤精神病については、  
特別な画像所見はないとする報告<sup>23)</sup>がほ  
とんどである。しかしながら、臨床の場に

において覚せい剤精神病患者の頭部画像所見を診る時、脳の限局的な萎縮所見などの異常所見を認めることは少なくないという印象を受ける。また、覚せい剤乱用に伴う脳出血における病理所見では、壊死性血管炎の存在が示唆されており<sup>1)4)5)9)11)</sup>、動物に対するメタアンフェタミンの投与実験では、アポトーシスの係わる神経細胞毒性の存在も示唆されている<sup>7)</sup>。これらのことより、覚せい剤精神病が脳の形態に与える影響について、再検討を行う余地があると考えられる。

近年の覚せい剤関連障害についての分子生物学的研究は、脆弱性を規定するいくつかの遺伝子多型の存在を示唆している。氏家らは、ドパミンレセプターD2(DRD2)遺伝子の TaqI A 多型と-141Ins/Del 多型、ドパミントランスポーター遺伝子(hDAT1)の3'UTRのVNTR多型が覚せい剤精神病の症状の遷延などに有意な相関をもち、特にDRD2 遺伝子 TaqI A 多型については、A1/A1 遺伝子型を持つ者は、有意に覚せい剤使用から精神病発病までの潜時が長く、治療後は遷延型になりやすく、フラッシュバックも生じにくいと報告し<sup>8)9)10)</sup>、覚せい剤精神病の脆弱性規定遺伝子の存在と遺伝子多型の違いによる症状・経過の差異を明らかにしている。本研究は、覚せい剤精神病について明らかにされつつあるそれらの脆弱性規定遺伝子の多型に基づいて覚せい剤精神病を亜分類し、亜分類されたそれぞれの群、つまり、より純化された疾患単位において

脳画像所見を検討することによって、覚せい剤精神病が脳の形態に与える影響を明らかにし、ひいては、覚せい剤精神病の病態生理の解明の一助とすることを目的としている。

## B. 方法

### 1. 対象

覚せい剤精神病と診断され、福岡県下の精神科病院に入院中の患者で、本研究についてのインフォームドコンセントを十分に行い、書面にて同意の得られた者を対象とした。(本研究は、久留米大学倫理委員会の審査・承認を受け実施している。)併せて、若年健常者でも脳MRIを撮影し比較検討した。本研究に協力の得られた覚せい剤精神病患者は、21名(男性20名、女性1名)で、平均年齢は48.2(±10.2)歳であった。若年健常者群は、12名(男性のみ)で、平均年齢は38.1(±5.5)歳であった。

### 2. 着目した遺伝子多型とその解析法

着目した遺伝子多型は、氏家らが覚せい剤精神病の症状・予後に影響すると報告しているDRD2 遺伝子の TaqI A 多型 (TaqI A/DRD2) と hDAT1 遺伝子3'UTRのVNTR多型 (VNTR/DAT) である<sup>8)9)10)</sup>。

末梢血からフェノール法でゲノムDNAを抽出し、対象領域をPCR法で増幅後、RFLP電気泳動法およびオートシーケンサーを用いて遺伝子多型の型判定を行った<sup>8)9)10)</sup>。

### 3. MRI撮影・解析方法

脳 MRI 撮像データをワークステーション(GE Medical Systems Volume Analysis / advantage workstation 4.0)に取り込み、3D データとして再構成後、T1 強調画像で、大脳、脳室、視床等を線分法で測定した。尚、この再構成された 3D データの座標軸は、臥床状態での水平面・垂直面を基準としたもので、通常の脳 MRI 撮影で使われる OM Line (orbitomeatal basal line)を基準としたものとは異なる。統計解析は、two group t-test を使った。

## C. 結果

### 1. 遺伝子多型

VNTR/DAT 多型については、10/7-repeat と 10/9-repeat がそれぞれ 1 名づつ、残り 19 名が 10/10-repeat で、TaqI A/DRD2 多型については、A1A1 が 0 名、A1A2 が 10 名(平均年齢: 51.2(±11.8)歳)、A2A2 が 11 名(45.5(±8.1)歳)であった。VNTR/DAT 多型は、non 10-repeat allele の数が統計学的検定を行うのに十分な数でないため、脳 MRI 所見との関連については検討を行うに至らなかった。

### 2. 画像所見

水平断前交連レベルでの[大脳横径](Table 1)、水平断前交連レベルでの[大脳横径 / 頭蓋骨内腔横径](Table 2)、水平断での[尾状核 - 視床枕の最大縦径(左右平均値)](Table 3)、大脳縦裂より 5mm 外側での[脳梁の膝部・最上部・膨大部、

それぞれの厚さ(左右)](Table 4)については、TaqI A/DRD2 多型の A1A2 群と A2A2 群の間に有意な差異は認められなかった。さらに、水平断での[尾状核 - 視床枕の最大縦径]の左右差と、大脳縦裂より 5mm 外側での[脳梁の膝部・最上部・膨大部、それぞれの厚さ]の左右平均値についても比較を行ったが、有意差は認められなかった。(データ未提示)

水平断での[左右の被殻の外側から外側までの最大横径]は、A1A2 群と A2A2 群の比較でも、さらに若年健常者群との比較でも差異は認めなかった。(Table 5) つまり、特に脳の水平断面での両側被殻の内側に存在する視床や大脳基底核を含めた領域の形態(サイズ)は覚せい剤乱用だけでなく加齢による影響も受けにくいと考えられた。同レベル水平断面での[左右の被殻の外側から外側までの最大横径 / 大脳横径]では、A2A2 群が A1A2 群より高値である傾向(P=0.06)を認め(Table 6)、両側被殻の外側に存在する島～側頭葉は TaqI A/DRD2 多型の A2A2 型である患者群において狭小である傾向があると認められた。

側脳室(体部、前角)、第三脳室幅、第四脳室前後径、左右シルビウス裂幅等についても検討を試みたが、1スライス(1.5mm ステップ)の違いによる形態変化が急峻・複雑であるため、測定値が再現性に乏しく、未だ測定方法を検討中である。

Table 1 水平断前交連レベルでの[大脳横径]の比較

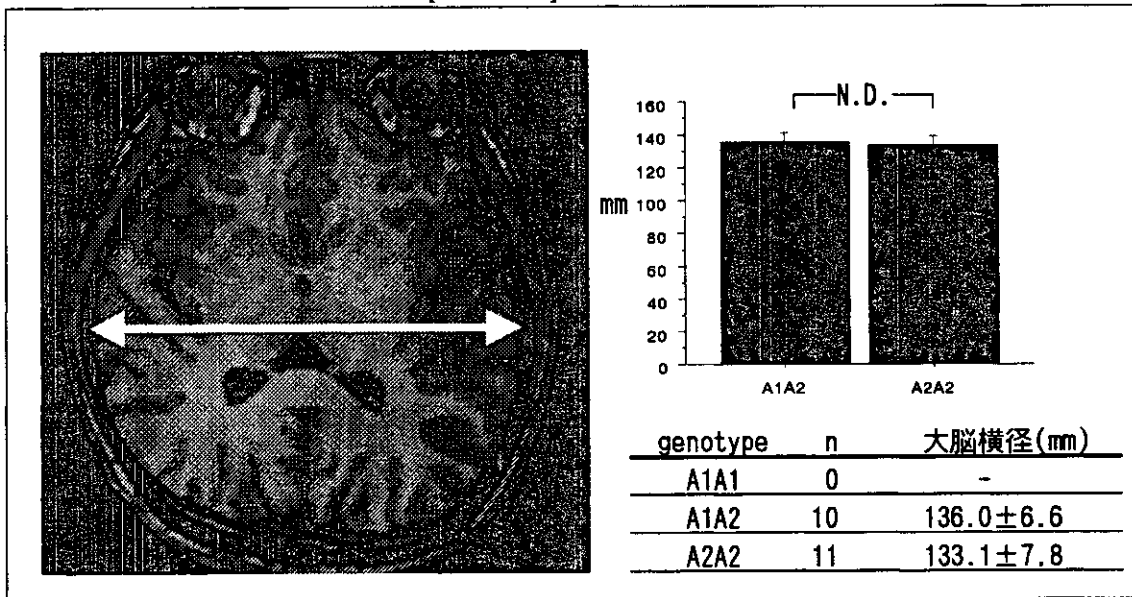


Table 2 水平断前交連レベルでの[大脳横径 / 頭蓋骨内腔横径]の比較

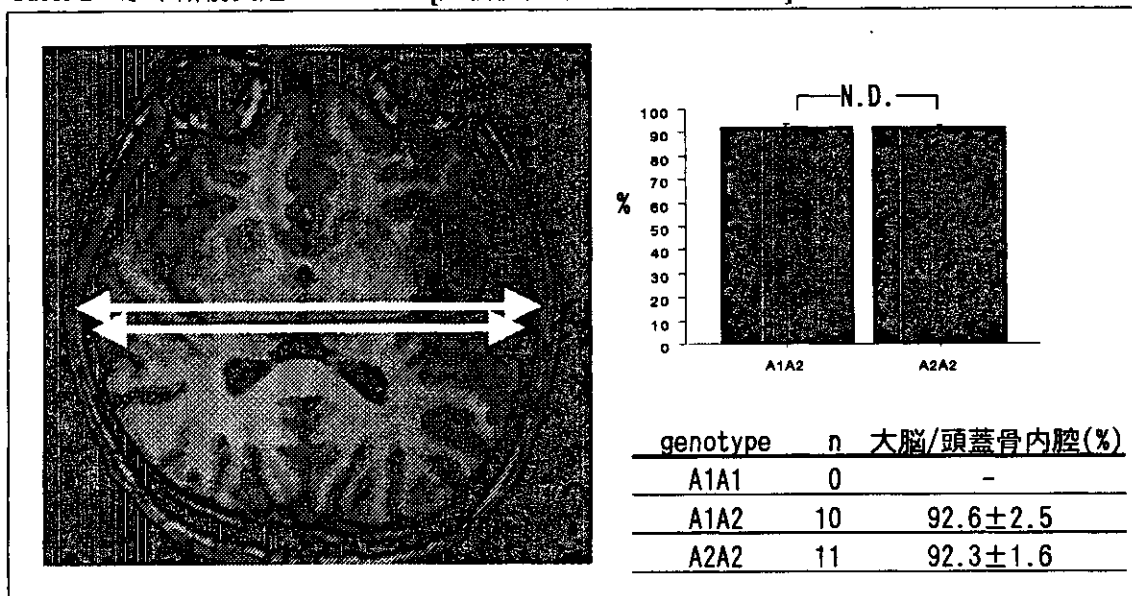


Table 3 水平断での[尾状核 - 視床枕の最大縦径] (左右平均値) の比較



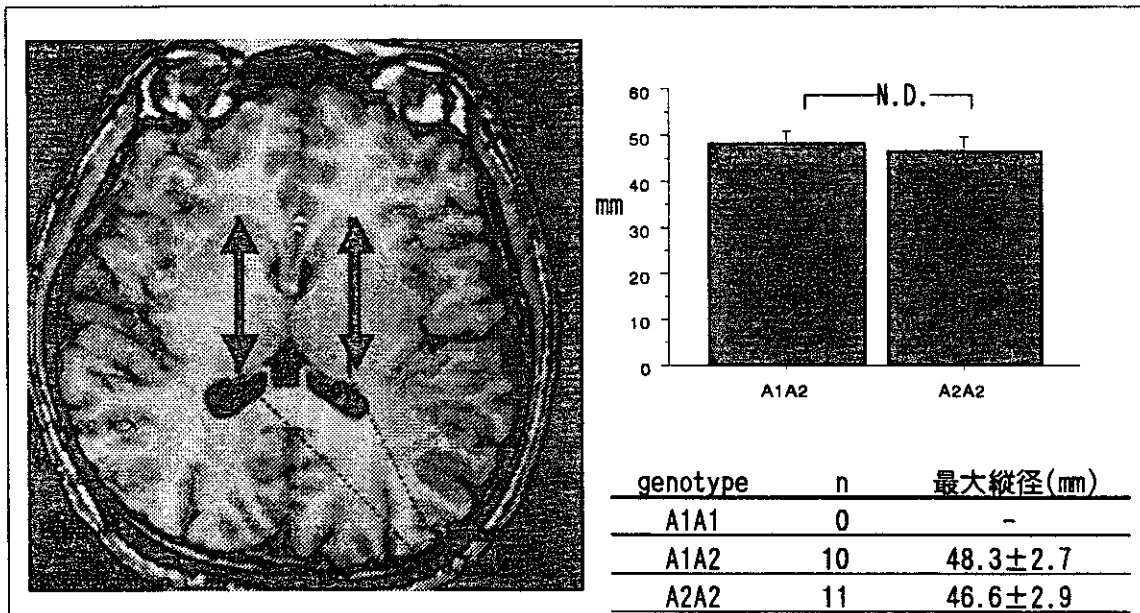


Table 4 大脳縦裂より5mm外側での[脳梁の膝部・最上部・膨大部、それぞれの厚さ(左右)]の比較

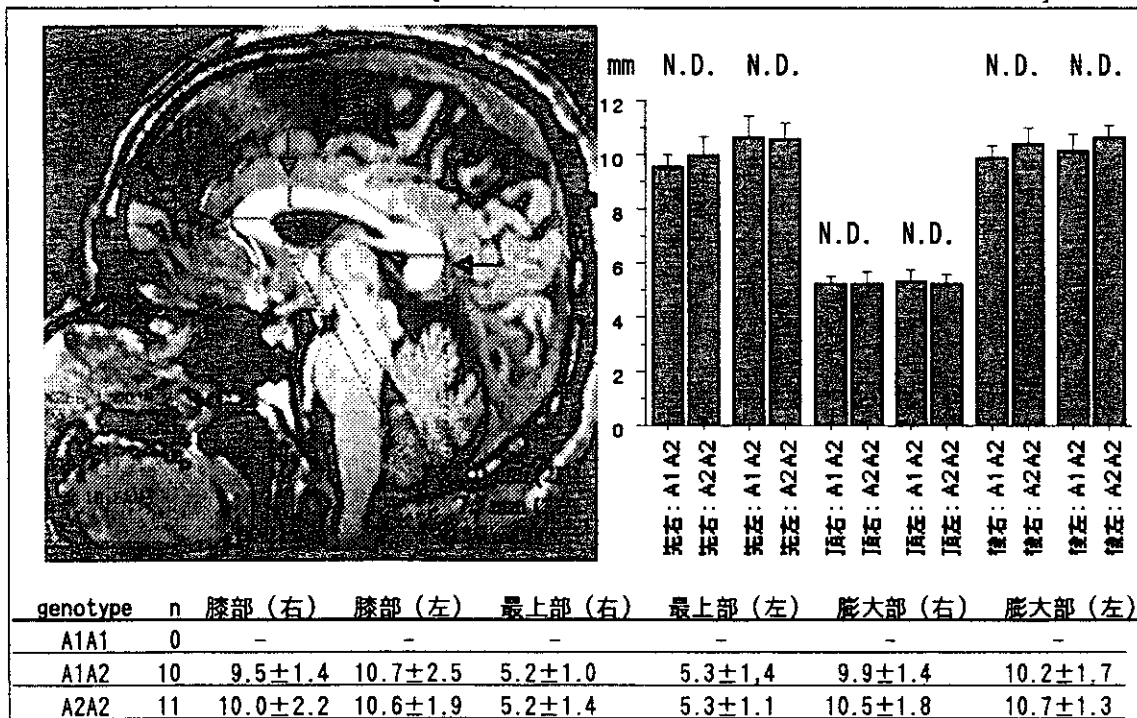


Table 5 水平断での[左右の被殻の外側から外側までの最大横径]の比較

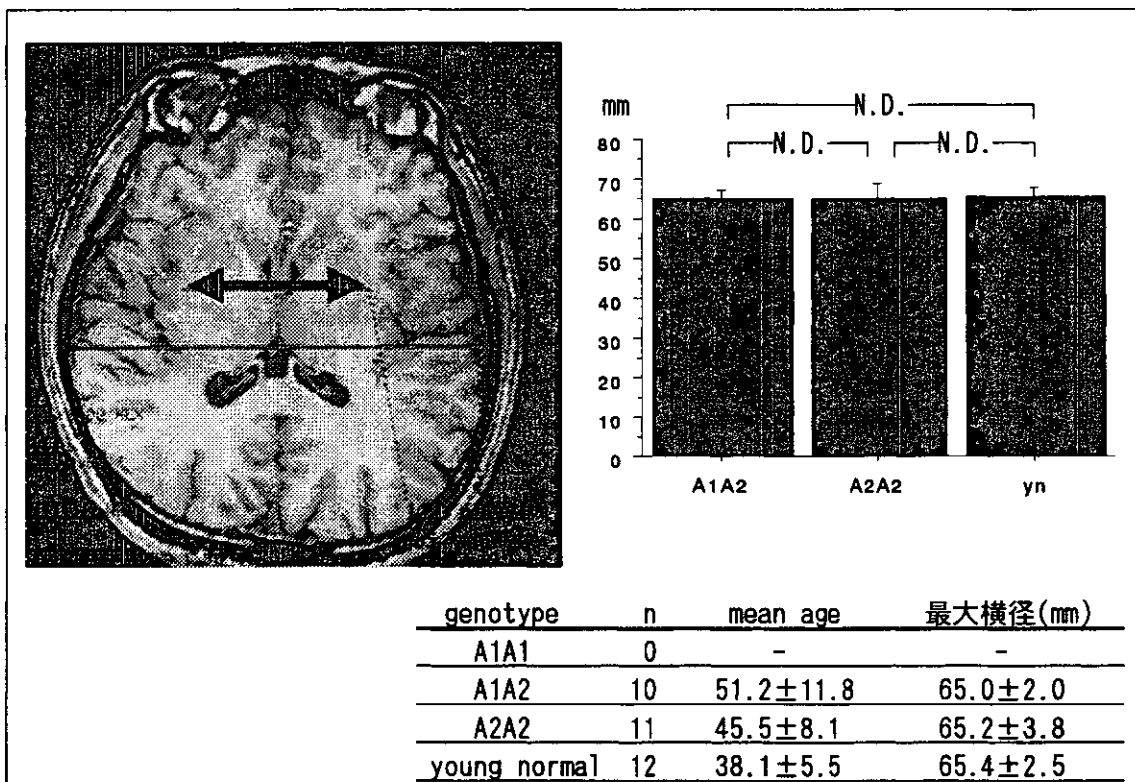
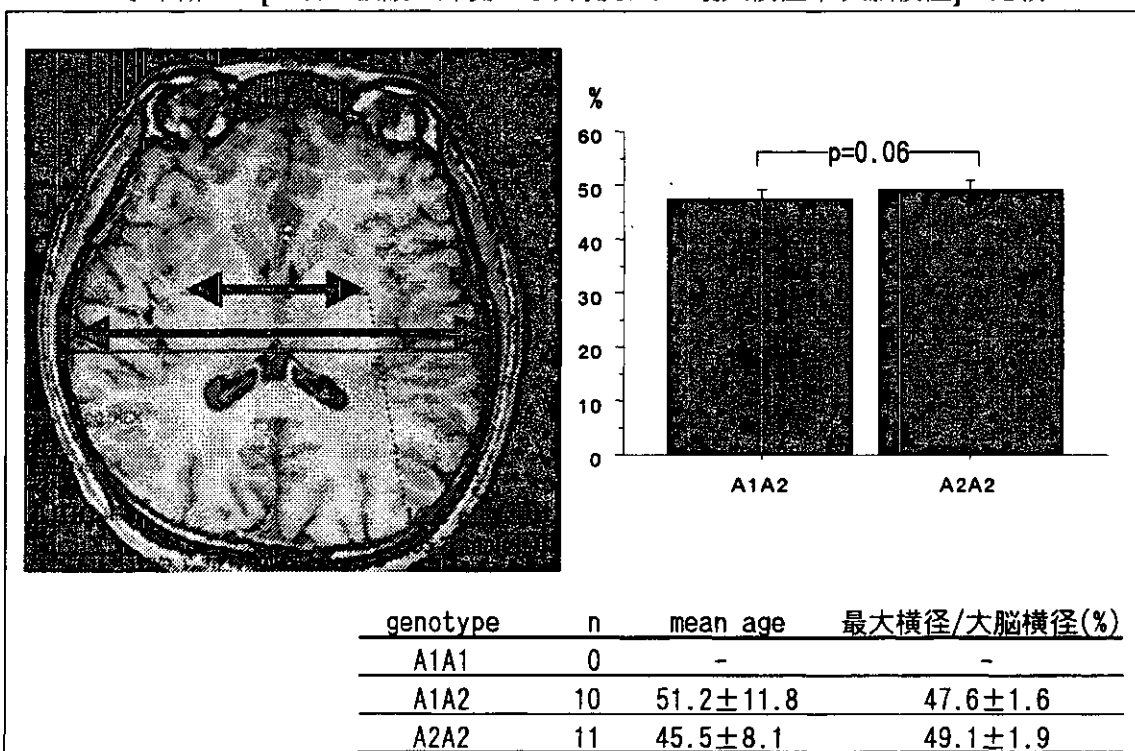


Table 6 水平断での[左右の被殻の外側から外側までの最大横径 / 大脳横径]の比較



D. 考察

水平断前交連レベルでの[大脳横径]と[大

脳横径 / 頭蓋骨内腔横径]についての A1A2 群と A2A2 群の比較で有意差が認められなかったことは、A2A2 群で島～側頭葉が狭小であることを示す所見と矛盾するようにも考えられるが、これは大脳横径や頭蓋内腔横径に元々比較的大きなばらつきがあり、そのため島～側頭葉が狭小であることがそのばらつきの中に埋もれてしまったためと考えられる。これに対し、[左右の被殻の外側から外側までの最大横径]は、若年健常者群を含めた全ての群で、ばらつきが少なくまとまった範囲の値をとっていることは、同部位が、覚せい剤精神病患者の脳の形態変化を検討する際の安定した基準部位として適していることを示している。遺伝的多型性に基づいて疾患を亜分類し比較検討するという手法に加えて、この測定・比較方法が、これまでにないとされていた覚せい剤精神病の脳の形態変化が、本研究で初めて見いだされるに至った理由と考えられる。

島～側頭葉のサイズが「狭小」であることが、萎縮した結果であるかどうかということは、A2A2 群内で、覚せい剤の乱用期間等と狭小化の程度との関連を検討しないと断言できないが、今回の研究では対象数が十分でなく、検討を行っていない。しかし、これまでの覚せい剤関連研究の知見で、覚せい剤の神経細胞毒性が示されていること<sup>7)</sup>などから、おそらくは萎縮した結果の狭小化であろうと推測される。

[左右の被殻の外側から外側までの最大

横径 / 大脳横径]で認められた傾向、つまり、島～側頭葉が A2A2 群で狭小である傾向は、 $p=0.06$  と必ずしも強い関連とは言えない。しかし、A1A2 群の平均年齢が 51.2(±11.8)歳、A2A2 群のそれが 45.5(±8.1)歳であり、当然ながら加齢に従って脳の萎縮は進行するという考え合わせると、平均年齢の若い A2A2 群で島～側頭葉のサイズがより狭小であるという本結果は、潜在的に強い関連が存在する可能性を推定させる。さらに、今回の対象者には存在しなかった A1A1 型では、さらに強い相関が存在することも予想される。

氏家らは、A1/A1 遺伝子型を持つ者は、覚せい剤使用から精神病発病までの潜時が有意に長く、治療後は遷延型になりにくいと報告し、A1 allele は症状の軽減化をもたらすことを示唆している<sup>8)9)10)</sup>が、本研究の結果は、A1 allele が、たとえ異種接合体として存在しても、脳の形態に与える影響を軽減する可能性を示し、氏家らの報告と一致するばかりでなく、TaqI A/DRD2 多型が、覚せい剤精神病にさらに大きな影響を与えるということを推測させるものである。

TaqI A/DRD2 多型の遺伝子型の分布 (A1A1:A1A2:A2A2 = 0:10:11) は、明らかに Hardy-Weinberg の平衡状態からは逸脱している。これは、氏家らが報告しているように A1A1 型である患者は覚せい剤使用から精神病発病までの潜時が長く、治療後は遷延型になりやすい傾向にあるため<sup>8)9)10)</sup>、入院に至らないか入院しても早期に退院と

なり、入院患者から研究協力者をつのり対象とした本研究では A1A1 型の患者が対象に含まれなかったためとも考えられる。

以上のことを考え合わせると、TaqI A/DRD2 多型は症状・経過だけでなく脳の形態に与える影響までも規定している可能性が示唆され、今後の A1A1 型を含めたさらに多くの覚せい剤精神病患者の参画を得た研究が必要で、その研究結果は示唆に富み興味深いものになると予想される。

#### E. 結論

覚せい剤精神病と診断され精神科病院に入院中の患者を対象に、ドパミン D2 レセ

プター遺伝子の TaqI A 多型と MRI による脳の形態との関連研究を行った。その結果、大脳全体や脳梁等の部位では、多型の違いによる形態の差異を認めず、特に脳の水平断面での両側被殻の内側に存在する視床や大脳基底核を含めた領域の形態（サイズ）は覚せい剤乱用だけでなく加齢による影響も受けにくく、一方、両側被殻の外側に存在する島～側頭葉は A2A2 型である患者群において狭小化している傾向があることが認められた。これらのことより TaqI A/DRD2 多型は、覚せい剤精神病の症状や経過に加えて、脳の島～側頭葉の形態変化をも規定している可能性が示唆された。

#### [ 参考文献 ]

- 1) Buxton N, McConachie NS : Amphetamine abuse and intracranial haemorrhage. *J R Soc Med*;93(9):472-7,2000
- 2) 伊豫雅臣、山崎統四郎 : 薬物依存と画像解析、精神医学 34 : 875-879,1992
- 3) 加藤伸勝、浜元純一、花輪昭太郎、他 : 覚醒剤中毒の CTscan に関する研究、精神薬療基金研究年報 16 : 317-324,1985
- 4) 小笠原邦昭、小川彰、北秀幸、他 : 特徴的血管写像を呈した覚醒剤静注による脳内出血の 1 例、脳神経 38 : 967-971,1986
- 5) Perez JA Jr, Arsura EL, Strategos S : Methamphetamine-related stroke: four cases. *J Emerg*;17(3):469-71,1999
- 6) 柴田尚武、森和夫、関根一郎、他 : 覚醒剤による脳血管壊死でくも膜下および脳内出血をきたした 1 剖検例、脳神経 40 : 1089-1094,1988
- 7) Stumm G, Schlegel J, Schafer T *et al* : Amphetamines induce apoptosis and regulation of bcl-x splice variants in neocortical neurons. *FASEB J*;13(9):1065-72,1999
- 8) Ujike H, Nakata K, Takaki M *et al* : D2 Dopamine receptor alleles influences prognosis of