

## A. 遺伝子診断 (genetic diagnosis)

(遺伝学的検査 genetic testing, 遺伝子検査 gene-based testing, 核酸検査 nucleic acid-based testing)

### IX. 特 論

## 統合失調症関連遺伝子

Susceptibility genes for schizophrenia

糸川昌成<sup>1</sup> 吉川武男<sup>2</sup>

**Key words** : 連鎖研究, 関連研究, 遺伝子多型, ドパミン, グルタミン酸

### はじめに

統合失調症は、幻覚、妄想、解体した思考などを主症状とする精神科の代表的疾患である。発病危険率は一般人口のおよそ100人に1人と頻度が高く、糖尿病や高血圧などと同様に‘ありふれた病気 (common disease)’である。かつては‘精神分裂病’と呼ばれていたが、2002年の日本精神神経学会総会で‘統合失調症’に改められた。双生児、養子研究などから、統合失調症に遺伝要因が関与することは明らかにされており、他のありふれた病気と同様に弱い効果の複数の遺伝子が関与すると予測されている。1990年代以降の分子生物学的研究により、複数の具体的な感受性遺伝子が突き止められつつある。

本稿では、それらの中から有望と考えられているものを紹介する。

### 1. 連鎖解析

これまでに20以上の全ゲノム解析が報告された。しかし、検出された連鎖座位は10を超える染色体にまたがり、また有望そうな結果であっても追試によって確認されないことも多かった。18の連鎖研究をまとめたメタ解析によ

り、8p, 13q, 22qが有意な感受性領域として浮かび上がった (Badner 2002)。20編の報告による別のメタ解析からは1q, 2q, 3p, 5q, 6p, 8p, 11q, 14p, 19, 20q, 22qが有望な領域として抽出された (Lewis 2003)。こうした領域から、以下の3遺伝子が統合失調症と関連していると報告され研究が進められている。

#### a. Dystrobrevin 結合蛋白 (dysbindin) 遺伝子 (DTNBP1)

染色体6p21-25には、8つの連鎖研究が支持した3つの領域が含まれ、メタ解析でも6pは支持されている。Straubら<sup>3)</sup>は、アイルランドの270家系1,425人を用いて連鎖解析を行い、6p22の複数のSNPのうちdysbindin遺伝子のイントロンに位置するSNPがTDT (transmission disequilibrium test) で有意な関連を示し、dysbindin 遺伝子の領域で連なり合う複数のhaplotypeで関連が得られた。追試では、関連を否定するものもあるが (Morris 2003)、支持する報告が6つのグループから発表されている。白人では関連するが黒人では関連しない (Funke 2004)、スウェーデンのサンプルでは関連するがドイツとポーランドのサンプルでは関連しない (Van Den Bogaert 2003) など、民族差の存在を示唆する報告もある。支持する報告間で、関連を示

<sup>1</sup>Masanari Itokawa: Schizophrenia Research Team, Schizophrenia Project, Tokyo Institute of Psychiatry 東京都精神医学総合研究所 統合失調症プロジェクト 統合失調症研究チーム <sup>2</sup>Takeo Yoshikawa: Laboratory for Molecular Psychiatry, Brain Science Institute, RIKEN 理化学研究所 脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム

す SNP や haplotype が異なっている。

DTNBP1 は dystrophin 蛋白複合体の一つで、脳内の PSD (postsynaptic densities) 蛋白と相互作用をして NMDA 受容体の活性を調節している。なお、著者らも *DTNBP1* の haplotype 解析を行ってきたが、これまで統合失調症との関連が指摘されてきた haplotype は日本人にはほとんど存在せず、日本人統合失調症では本遺伝子は病因的意味をもたないと考えられた(未発表)。

#### b. Neuregulin 1 遺伝子 (*NRG1*)

染色体 8p は、5つの人種にわたって4つのグループから連鎖が報告されていた。また、上述の2つのメタ解析では一致して8pを支持している。Stefansson ら<sup>2)</sup>は、アイスランドの110例の患者を含む33家系を用いて連鎖解析を行い感受性領域を絞り込んだ結果、*NRG1* を含む範囲に展開する2種類の haplotype で関連が得られた。Stefansson らは、スコットランドのサンプルでも同じ結果を確認している(Stefansson 2003)。その後、中国、北ヨーロッパ、アイルランド、スコットランドのサンプルで関連を支持する追試が6編発表された。ここでも、報告によって SNP や haplotype が異なっている。日本、中国、アイルランドのサンプルで関連を否定する報告も3編発表された。

neuregulin 1 は、NMDA 受容体の発現や活性の調節に関与してグルタミン酸神経のシグナル伝達を調整している。また、シナプス形成にも関与して中枢神経系の発達にも影響を与えている。

#### c. G72 遺伝子

染色体 13q22-34 も3つのグループが連鎖を報告しており、メタ解析でも13qは支持された。Chumakov ら<sup>3)</sup>は、フランス系カナダ人のサンプルを用いて13q34から5Mbにわたる191のSNPによる関連地図を作成した。その結果、統合失調症と関連を示すSNPの連続する領域が検出され、そこからG72とG30遺伝子が同定された。G72とG30はオーバーラップし合っていて互いに逆向きにコードされているが、発現解析からG72のみが検出された。yeast two hybrid 法によりG72はD-amino acid oxidase (DAAO)

と相互作用することが判明した。DAAOはD-serineを酸化し、D-serineはNMDA受容体を活性化する。

追試では、関連を否定するものが3つ、関連を支持するものが5つのグループから発表されている。

## 2. 関連研究・相関研究

統合失調症の関連研究では、これまでに検討された遺伝子の数は3桁に及ぶ。しかし、多くの遺伝子は追試によって結果が常に支持されるとはかぎらなかった。オッズ比が小さいため、関連の有無を確定するには1,000単位のサンプル数が必要でありメタ解析が行われている。メタ解析で関連が確認された遺伝子はまだ以下の4つにとどまっている。

#### a. Catechol O-methyltransferase 遺伝子 (*COMT*)

Val158/108Met多型が同定され、Met型はVal型の1/4の活性であることが明らかにされている。COMTはドパミンの代謝酵素の一つである。患者・対照の総計5,000人規模のメタ解析では、有意な関連は認められなかった(Glatt 2003)。Val型とMet型がアフリカ系人種と白人では1:1なのに対し、アジア人では7:3と人種差が認められ、白人サンプルでは関連は有意ではないもののオッズ比がアジア人のサンプルより高い。また、5グループのTDTに関するメタ解析では、白人のサンプルでのみ有意な関連が認められた。

#### b. Serotonin 2A receptor 遺伝子 (*HTR2A*)

T102C多型はexon 1の同義置換だが、死後脳研究でC型の受容体発現がT型受容体より20%低いという報告がある(Polesskaya 2002)。1997年に発表されたヨーロッパの患者・対照総計3,000例規模のメタ解析では、オッズ比1.18の有意な関連を認めた。2004年にアジアのサンプルも含めた31報告の総計9,000例規模のメタ解析では、ヨーロッパサンプルとアジア人で遺伝的異質性が認められ、ヨーロッパ人のみでオッズ比1.2の有意な関連が認められたが、アジア人では有意な関連は認められなかった。

### c. Dopamine D2 receptor 遺伝子 (*DRD2*)

著者らは、*DRD2*にSer311Cys多型を同定し (Itokawa 1993), 統合失調症との関連を報告し (Arinami 1994), Cys311型受容体が受容体の脱感受性に機能低下をもたらすことを明らかにした (Itokawa 1996). 患者・対照で総計9,000例規模のメタ解析が2つ報告され, どちらの解析でもオッズ比1.4の有意な関連が確認された (Glatt 2003, Jonsson 2003). また, 白人とアジア人に遺伝的異質性はなく, どちらの人種でも関連は有意だった. 現在までのところ, メタ解析によって白人種でもにも関連が確かめられた唯一の多型である.

### d. Dopamine D3 receptor 遺伝子 (*DRD3*)

Ser9Gly多型のホモ接合体が統合失調症で有意に多いとする報告が追試されている. *in vitro*の実験で, Glyのホモ接合体では受容体のドパミンへの親和性が他の遺伝子型受容体に比べて強いことが報告された. 5,000人規模のメタ解析では, ホモ接合体がアフリカ系人種と白人で有意に統合失調症で多いと報告された (Williams 1998, Dubertret 1998). しかし, その後の11,000人規模のメタ解析では関連は否定され, 白人に限っても関連は認められなかった.

## 3. 細胞遺伝学的研究

### a. 染色体1qと11qの均衡転座

スコットランドの77人からなる大家系で34人が均衡転座t(1:11)(q42.1, q14.3)をもち, 転座保有者中16人が統合失調症を含む精神疾患に罹患していたが, 転座非保有者からは5人しか罹患者が確認されなかった. 1q42から転座によって断裂された未知の遺伝子*DISC1* (Disrupted In Schizophrenia 1)が同定された (Millar 2000). yeast two hybrid法によって*DISC1*が各種の細胞骨格の関連因子と相互作用があることが確認された (Ozeki 2003, Morris 2003). スコットランドの家系でみられたC末側に欠損させた*DISC1*は, 培養神経細胞の神経突起の成長を阻害した.

1qは連鎖研究のメタ解析でも支持されている. *DISC1*のhaplotypeと統合失調症の関連が

2つのグループから報告されている (Hennan 2003, Hodgkinson 2004). 著者らも, *DISC1*のpromoter領域の多型が関連することを見いだしたが, 独立した別のサンプルセットで確認できなかった (Kockelkorn 2004). また, *DISC1*と相互作用のある*FEZ1*が関連することを報告した (Yamada 2004).

### b. 染色体22q11の欠失

22q11領域の1-3Mbの欠失は, 顔面や心臓の奇形を伴うVCFS (velo-cardio-facial syndrome)を発症させる. VCFSの20-30%が統合失調症を含む精神疾患を発症することから, この領域に感受性遺伝子が存在すると考えられている. また, 22qも連鎖研究のメタ解析で支持されている. 欠失領域にはおよそ30の遺伝子が存在するが, 関連研究で注目されている*COMT*もその一つである. この領域にあるproline dehydrogenase遺伝子(*PRODH*)のhaplotypeの関連が報告された (Liu 2002). 2つのhaplotypeが関連するとの追試があるが, 関連を否定する報告が4つのグループから発表されている.

## 4. 遺伝子改変動物による感受性遺伝子の同定

### a. Calcineurin A $\beta$ subunit 遺伝子 (*PPP3CC*)

calcineurin (CaN)のノックアウトマウスが自発運動量の亢進, 社会行動の減少, PPI (pre-pulse inhibition)の障害など統合失調症関連の行動異常を示した (Miyakawa 2003). ノックアウトマウスではNMDA受容体を介した海馬の長期抑制が低下しており, CaNのグルタミン酸神経系への機能的関連が示唆された. 興味深いことにCaNの4つのサブユニット, 7つの結合蛋白, 5つの共役蛋白が, これまでに連鎖が示唆された染色体座位に一致して存在していた. その中で*PPP3CC*がTDTで統合失調症と有意な関連を示した (Gerber 2003). 著者らも, CaN関連遺伝子を日本人統合失調症で網羅的に調べており, 染色体8p上のCaN関連遺伝子の関与を確認している (未発表).

## 5. 蛋白質・遺伝子発現解析

### a. V-AKT murine thymoma viral oncogene homolog 1 遺伝子 (AKT1)

Emamian ら<sup>4)</sup>は、統合失調症の病態における protein kinase やリン酸化の障害を疑って、28 人ずつの患者・対照の cell line を用いてシナプス形成に関連した各種 kinase の蛋白発現を比較した。その結果、AKT1 の低下を同定し、死後脳でも低下を確かめた。また、患者では AKT1 の基質である GSK3 $\beta$  のリン酸化も低下していた。更に、AKT1 の haplotype が有意な関連を示し、risk haplotype の cell line で AKT1 が低下することも突き止めた。Akt1 のノックアウトマウスでは、覚せい剤である amphetamine の投与で PPI が障害され、治療薬である haloperidol の投与で GSK3 $\beta$  のリン酸化が回復した。現在までに、AKT1 の関連を支持する報告と否定する報告が 1 編ずつ発表されている。

### b. Regulator of G protein signaling 4 遺伝子 (RGS4)

6 例ずつの患者・対照脳を用いたマイクロアレイの検討で 7,800 種類の遺伝子の中から、RGS4 が一致して患者で低下していることが確かめられた (Mirnics 2001)。RGS4 は、G 蛋白質の制御を通じてドパミン受容体機能を調節して

いる。現在までに、関連を支持する報告が 4 つのグループから発表されている。

### おわりに

ドパミン神経系の機能亢進、グルタミン酸神経系の機能低下、神経発達異常は、30 年以上前から統合失調症の 3 大病因仮説として唱えられてきた。本稿で紹介した有望と考えられている感受性遺伝子は、期せずしてこれら仮説のいずれかに当てはまる。殊にグルタミン酸関連遺伝子はドパミン仮説を越える仮説を提供するとして注目されている。著者らも、NMDA 受容体 2A サブユニット遺伝子 (GRIN2A) のプロモーター領域に、転写活性に影響する機能性多型を同定し、統合失調症との関連を見いだした (Itokawa 2003, Iwayama-Shigeno 2005)。

中枢神経系の機能性疾患では最も手強いと考えられてきた統合失調症において、具体的な遺伝子が有望な証拠とともに複数突き止められてきたのは、ここ数年のことである。今後メタ解析などにより、更に多くの感受性遺伝子が確実なものとしてゆけよう。また、それら複数の遺伝子の相互作用や病態に果たす役割も近いうちに明らかにされ、診断や治療法の開発へ実用的な知見を提供できる日もそう遠くないと考えられる。

## ■ 文 献

- 1) Straub RE, et al: Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71: 337-348, 2002.
- 2) Stefansson H, et al: Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71: 877-892, 2002.
- 3) Chumakov I, et al: Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 13675-13680, 2002.
- 4) Emamian ES, et al: Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 $\beta$  signaling in schizophrenia. *Nat Genet* 36: 131-137, 2004.

# 統合失調症のグルタミン酸低下仮説

糸川 昌成 吉川 武男

## ■ はじめに

統合失調症は、幻覚や妄想を主症状とし、再発しやすく慢性に経過するうちに感情の平板化や意欲の低下などが見られる精神疾患である。生涯有病率は100人に1人と頻度が高く、気分障害とならぶ精神科の代表的疾患である。はっきりとした原因は未だ不明の難病であるが、病態におけるグルタミン酸神経の機能低下を示唆する証拠が様々な方面の研究から得られてきた。

統合失調症におけるグルタミン酸神経の異常を最初に唱えたのは、Ulm大学のKimらで1980年のことである<sup>1)</sup>。Kimらは、髄液中のグルタミン酸濃度を統合失調症20例と対照44例で調べ、患者で対照のおよそ半分まで減少していることを報告した。20例の患者のうち、抗精神病薬を服用していなかった2例でも減少していたことから、投薬の影響ではなく病態に基づく変化と考えた。彼らは統合失調症の病態として、ドーパミン神経の過活動によってグルタミン酸神経の抑制が亢進しているか、あるいはグルタミン酸神経の機能不全によってグルタミン酸の放出が低下していると仮定し、統合失調症のグルタミン酸低下仮説を提唱した。しかし、その後の研究で同様の髄液所見は追認されなかった<sup>2)</sup>。

現在のグルタミン酸低下仮説の中心的根拠は、フェンサイクリジンが統合失調症に酷似した精神症状を惹起する点におかれている。フェンサイクリジンは、1958年に解離性麻酔薬として開発されたが、副作用として幻覚や妄想などの精神症状が報告され臨床応用は断念された。しかし、1970年代に米国で乱用薬物として市中に出回り社会問題となった。1983年に、フェンサイクリジンがNMDA受容体を非競合的に阻害することが発見された<sup>3)</sup>のを皮切りに、フェンサイクリジンとグルタミン酸神経系との関連が次々と報

告された。1987年にJavittがそれらをまとめ、フェンサイクリジンがNMDA受容体を阻害してグルタミン酸神経の機能低下を来たすが、これと類似の病態が統合失調症で起こっているとし、現在のグルタミン酸低下仮説の骨格を作った<sup>4)</sup>。Javittの提言以来20年間で、様々な方面の研究がこの仮説を支持する証拠を提示している。

## 遺伝子改変動物

NMDA受容体の遺伝子改変動物では、R1( $\zeta$ 1)サブユニットと2A( $\epsilon$ 1)サブユニットで統合失調症関連の行動異常が報告されている。 $\zeta$ 1サブユニットのノックアウトマウスは、哺乳反射に障害があるため生後10~20時間で死亡する。そこで、Mohnらは、遺伝子改変により $\zeta$ 1サブユニットの発現レベルを5%まで減少させたマウスを作成し、成獣まで飼育して解析した<sup>5)</sup>。このマウスは、自発運動量の亢進、常同行動、社会行動の障害など、統合失調症に関連するとされる異常行動を示した。自発運動量の亢進と常同行動は、統合失調症の治療薬であるhaloperidolとclozapineによって改善された。

$\epsilon$ 1サブユニットのノックアウトマウスは自発運動量の亢進を示し、この異常行動はhaloperidolやresperidonの投与によって改善された<sup>6)</sup>。統合失調症ではドーパミン神経機能の亢進が仮定されているが、このマウスもNMDA刺激による線条体からのドーパミン遊離が亢進していた。また、近年開発された非定型抗精神病薬はドーパミン受容体とセロトニン受容体の双方に親和性があるが、このマウスの死後脳解析からドーパミンとセロトニンの代謝回転が上昇していることが判明した。

## 死後脳研究

[<sup>3</sup>H]-MK 801, [<sup>3</sup>H]-TCP, [<sup>3</sup>H]-glycineを用いて死後脳のNMDA受容体密度を測定した研究では、被殻、上側頭回、眼窩皮質、前運動野などにおいて統合失調症で対照より受容体密度が増加していることが報告されている<sup>7,8)</sup>。脳内各部位でのグルタミン酸含量とNMDA受容体密度が負

いとかわ まさなり 東京都精神医学総合研究所/統合失調症研究チーム

理化学研究所/脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム

よしかわ たけお 理化学研究所/脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム

	遺伝子	多型または ハプロタイプ	結果	報告者	報告年	
AMPA 型	<i>GluR3</i>	SNP 4 <sup>a)</sup>	$P=0.011$	Fujii ら	2003	
	<i>GluR4</i>	SNP 4-5 <sup>b)</sup>	$P=0.029$	Makino ら	2003	
	<i>GluR4</i>	SNP 3-4-5 <sup>b)</sup>	$P=0.043$	Makino ら	2003	
	<i>GluR4</i>	SNP 3, 4, 5 <sup>b)</sup>	否定	Guo ら	2004	
カイニン 酸型	<i>GluR5</i>	連鎖解析	否定	Chen ら	1997	
	<i>GluR5</i>	連鎖解析	否定	Shibata ら	2001	
	<i>GluR6</i>	連鎖解析	否定	Chen ら	1996	
	<i>GluR6</i>	連鎖解析	否定	Shibata ら	2002	
	<i>GluR6</i>	SNP 3 <sup>d)</sup>	$P=0.03$	Bah ら	2004	
		SNP 1-2-3, 1-2-3-4 <sup>d)</sup>	$P=0.05, 0.03$			
イオン チャンネル ノドレ吉型	<i>GluR7</i>	928 T>G	$P=0.010$	Begni ら	2002	
	<i>GluR7</i>		否定	Lai ら	2005	
	NMDA 型	<i>NR1</i>		否定	Sakurai ら	2000
		<i>NR1</i>		否定	Williams ら	2002
		<i>NR1</i>		否定	Tani ら	2002
		<i>NR1</i>	IVS 10-17 C>GTAA	否定	Hammond ら	2002
		<i>NR1</i>		否定	Hung ら	2002
		<i>NR1</i>	1001 G>C	$P=0.0085$	Begni ら	2003
		<i>NR1</i>		否定	Martucci ら	2003
		<i>NR1</i>		否定	Paus ら	2004
		<i>NR2A</i>	-679(GT)n	$P=0.05$	Itokawa ら	2003
		<i>NR2A</i>	-679(GT)n	$P=0.011$	Iwayama-Shigeno ら	2005
		<i>NR2B</i>	2664 C>T	否定	Nishiguchi ら	2000
		<i>NR2B</i>	366 C>G	$P=0.04$	Ohtsuki ら	2001
		<i>NR2B</i>	2664 C>T	肯定(clozapine の効果)	Hong ら	2001
		<i>NR2B</i>	-200 T>G	$P=0.016$	Miyatake ら	2002
		<i>NR2B</i>		否定	Williams ら	2002
		<i>NR2B</i>	2664 C>T	肯定(clozapine の効果)	Chiu ら	2003
		<i>NR2B</i>	rs 890	$P=0.04$	Maria ら	2004
		<i>NR2C</i>		否定	Williams ら	2002
<i>NR2D</i>		否定	Williams ら	2002		
調節型	<i>mGluR2</i>		否定	Joo ら	2001	
	<i>mGluR3</i>	1131 C>T	$P=0.002$	Marti ら	2002	
	<i>mGluR3</i>	hCV 11245628	$P=0.02$	Eagan ら	2004	
	<i>mGluR3</i>		肯定(EAAT 2 の発現量)			
	<i>mGluR3</i>		否定	Norton ら	2005	
	<i>mGluR3</i>	rs 2299225	$P=0.029$	Chen ら	2005	
	<i>mGluR3</i>	rs 274622	肯定(olanzapine の効果)	Bishop ら	2005	
	<i>mGluR4</i>		否定	Ohtsuki ら	2001	
	<i>mGluR7</i>	1536 A>T	否定	Bray ら	2000	
	<i>mGluR7</i>	1536 A>T	否定	Bolonna ら	2001	
<i>mGluR8</i>	-2846 C>T	否定	Bolonna ら	2001		
<i>mGluR8</i>	SNP 18, 19 <sup>d)</sup>	$P=0.012, 0.012$	Takaki ら	2004		
	SNP 5-6, 4-5-6, 5-6-7 <sup>d)</sup>	$P=0.0004, 0.0075, 0.0011$				

a) SNP 4=rs 1468412

b) SNP 3=rs 609239, SNP 4=rs 641574, SNP 5=rs 659840

c) SNP 18=rs 2237748, SNP 19=rs 2299472

d) SNP 1=rs 6922753, SNP 2=rs 2227281, SNP 3=rs 2227283, SNP 4=rs 2235076

の相関を示したことから、これら受容体密度の増加はプレシナプスでのグルタミン酸神経の低活動を代償した可能性が示唆された。これは、Kim らが最初に唱えたタイプのグルタミン酸仮説を支持している。また、髄液中のグルタミン酸濃度と BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)の得点(得点が高いほど症状が重症)および特に思考障害のスコアが有意に負の相関を示したという報告や、BPRS の陽性症状の得点および特に幻聴のスコアで有意な負の相関を認めたという報告がある。

一方で、ポストシナプスレベルでの機能低下を示唆する

報告も多数ある。mRNA を定量した研究では、海馬の CA 1-3, 齒状回, 海馬台の様々な部位で, NR 1, GluR 1, GluR 2, KA 2 が低下していると報告されている<sup>9)</sup>。

### 候補遺伝子研究

候補遺伝子を解析して DNA の個人差(多型)を同定し、患者群と健常対照群で多型の頻度を比較して有意な頻度差があった場合、多型が病態に関与していると解釈する研究が関連研究である。グルタミン酸低下仮説に基づいて、各種のグルタミン酸受容体が候補遺伝子として選ばれ関連研究が行われている(表)。統合失調症の関連研究は 1990 年代初頭から盛んに行われてきたが、グルタミン酸受容体が解析されだしたのは今世紀に入ってからで歴史が浅い。およそ 10 年の統合失調症の関連研究全体からは十分な数の追試が行われ、それら複数の報告を合わせて 1000 の単位の患者群と対照群を比較するメタ解析が行われている。メタ解析の結果、関連が確実であるとされた遺伝子多型も出始めているが、グルタミン酸受容体ではまだ追認も十分なされておらず、メタ解析ができるほどの報告がそろっていない。

NMDA 受容体は、フェンサイクリジンの作用部位であるだけに比較的多く解析されている。特に、受容体に必須な R1 サブユニットが繰り返し検討されてきたが、否定的な報告が多い。むしろ、R2 サ

ブユニットに関連する報告が散見される。我々も、NMDA 受容体 2A サブユニット遺伝子(NR2A)の 5'上流領域に GT 繰り返し配列の多型を同定した<sup>10)</sup>。この多型について 672 名の統合失調症と 686 名の対照を用いて関連研究を行った結果、繰り返し数の大きい多型が患者群で高い頻度で見られ、有意に統合失調症と関連していた<sup>11)</sup>。この多型を含む 5'上流領域を *in vitro* で転写活性を測定したところ、繰り返し数に比例して転写活性が抑制された。21 例の死後脳を用いて [<sup>3</sup>H]-MK 801 結合によって NMDA 受容体密度を測定した結果、受容体密度は GT の繰り返し数と

有意な負の相関を示した。73例の慢性期で症状固定した統合失調症を、PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)で重症度を評価したところ、重症度と繰り返し数の間に有意な正の相関を認めた<sup>11)</sup>。ちなみに我々は双極性気分障害でも *NR2A* 遺伝子を解析したが、関連は検出できなかった<sup>12)</sup>。

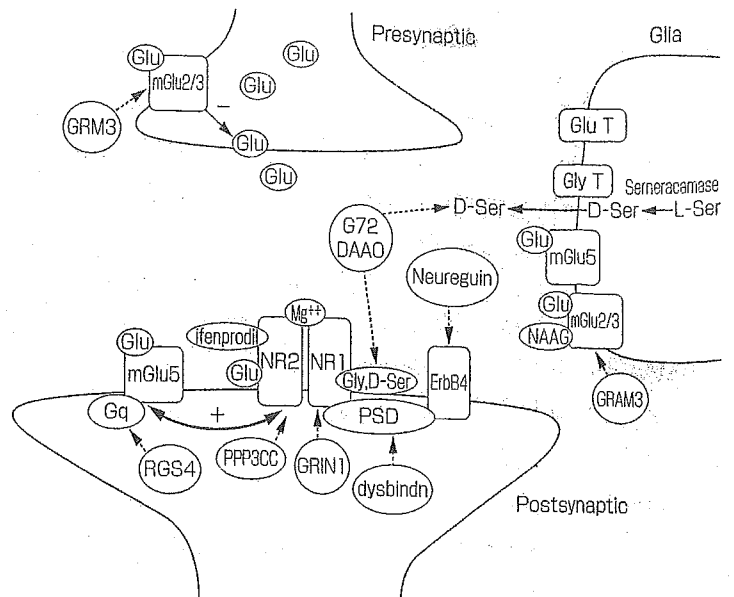
### 連鎖解析などで同定された遺伝子

近年、連鎖解析で連鎖が示唆された染色体領域から同定された遺伝子や、遺伝子改変動物の解析から同定された遺伝子などが、それぞれグルタミン酸神経の機能に何らかの形で関与していることが判明した(図)。

複数の施設から連鎖が報告されていた染色体 8p 12-21 から *neuregulin-1(NRG1)* が同定され、ハプロタイプ解析により統合失調症との関連が示された<sup>13)</sup>。*NRG1* は、NMDA 受容体を含む神経伝達物質受容体の発現や活性化に影響している。*NRG1* と *NRG1* 受容体遺伝子である *Erb4* のノックアウトマウスのヘテロ接合体では、自発運動量の亢進や統合失調症で障害される PPI (prepulse inhibition) が障害され、*NRG1* のヘテロ接合体では NMDA 受容体密度が 16% 低下していた<sup>13)</sup>。

染色体 6p 21-24 も、繰り返し連鎖が報告されていた座位であるが、ここから、*dystrobrevin-binding protein 1 (dysbindin, DTNBPI)* が同定され、ハプロタイプが有意に統合失調症と関連していた<sup>14)</sup>。*DTNBPI* は *dystrophin* 蛋白複合体の一つで、脳内の PSD (postsynaptic densities) 蛋白と相互作用して NMDA 受容体の活性を調節している。なお、我々も *DTNBPI* のハプロタイプ解析を行ってきたが、これまで統合失調症との関連が指摘されてきたハプロタイプは日本人にはほとんど存在せず、日本人統合失調症では本遺伝子は病因的意味を持たないと考えられた(未発表)。

染色体 13q 22-34 も複数の施設から連鎖が報告されていたが、この領域から *G72* 遺伝子が同定され、統合失調症との関連も確認された<sup>15)</sup>。Yeast two hybrid 法により、*G72* は *D-amino acid oxidase (DAO)* と相互作用することが判明した。*DAO* は *D-serine* の酸化酵素であるが、*D-serine* は脳内に内在している<sup>16)</sup>、NMDA 受容体をアロステリックに活性化する。かつて、*D-serine* の不足が統合失調症で予測され、*D-serine* の患者への投与が試みられ統合失調症の症状が改善したと報告されたことがある。実際に、統合失調症で血清中 *D-serine* が対照より減少していることも報告された<sup>17)</sup>。*D-serine* は、グリア細胞内で *serine*



統合失調症の関連遺伝子とグルタミン酸神経系の関係 (Moghaddam B. *Neuron*. 2003; 40: 881-4 より改変)

*racemase (SRR)* によって *L-serine* から転換されて合成されるが、我々は *serine racemase* の遺伝子解析を行い 4 種類のアイソフォームを同定した<sup>18)</sup>。570 例の統合失調症と同数の健常対照および、124 の家系サンプルを用いて *SRR* と *DAO* 遺伝子の関連を解析したが、有意な関連は認められなかった。50 例の統合失調症と 52 例の健常対照の血清中の *D-serine* 濃度を測定したところ、統合失調症で対照より有意な減少を認めた。しかし、*D-serine* 濃度と *SRR* および *DAO* 遺伝子型の間に関連は認められなかった<sup>18)</sup>。

*Calcineurin (CN)* のノックアウトマウスで、自発運動量の増大、社会性行動の減少、PPI の障害などの行動異常が認められた<sup>19)</sup>。その結果に基づいて、ヒト DNA の遺伝子解析を行って、連鎖座位である染色体 8p 21.3 にコードされている *PPP3CC* (*calcineurin A γ subunit*) が統合失調症と有意に関連していた。我々も、*CN* 関連遺伝子を日本人統合失調症で網羅的に調べており、染色体 8p 上の *CN* カスケード遺伝子の関与を確認している(未発表)。*CN* のノックアウトマウスでは、NMDA 受容体を介した海馬の長期抑制が低下しており、*CN* もグルタミン酸神経系に機能的関連があると考えられる。

6 例ずつの症例・対照脳を用いたマイクロアレイの検討で 7800 種類の遺伝子のなかから、*regulator of G protein signaling 4* 遺伝子 (*RGS4*) が一致して統合失調症で低下していることが確かめられた<sup>20)</sup>。その後、関連を支持する報告が複数発表された。*RGS4* は、G 蛋白質の制御を通じて代謝型グルタミン酸受容体機能を調節している。

## ■ むすび

抗精神病薬の作用部位がドーパミン受容体であることや、幻覚や妄想を惹起する覚醒剤がドーパミン神経を賦活させることから、統合失調症のドーパミン過剰仮説が唱えられていた。しかし、非定型抗精神病薬は必ずしもドーパミン受容体への親和性が高くない事実や、覚醒剤精神病は陽性症状のみで陰性症状が見られないなど、ドーパミン過剰仮説で解決できない疑問が指摘されてきた。フェンサイクリジン精神病が陽性症状と陰性症状を共に生ずることや、グルタミン酸受容体のノックアウトマウスでドーパミンの放出亢進が見られるなど、グルタミン酸低下仮説はドーパミン仮説を内包しつつ統合失調症の病態をよりの確

に説明できる。グルタミン酸をキーワードとする証拠は多方面から集積しているが、一方で証拠が拡散しているともいえる。それは、統合失調症が症候群であり異種性が常に議論されてきたことと関係するかもしれない。全ての統合失調症にあてはまる、たった一つの原因遺伝子や原因物質を想定することは適切ではない。一つ一つは健常人にも存在する小さい機能変化の集合が、大きな失調をもたらして統合失調症の病態を形成している可能性が高い。そうした集積から結果的に招来された失調の一つが、グルタミン酸神経の機能低下かもしれない。小さいが複数にまたがる変化を、システムあるいはネットワークとして検討することが、病態を解明する今後の課題になると考えられる。

## 文 献

- 1) Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, et al. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 1980 ; 20 : 379-82.
- 2) Gattaz WF, Gattaz D, Beckmann H. Glutamate in schizophrenics and healthy controls. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1982 ; 231 : 221-5.
- 3) Anis NA, Berry SC, Burton NR, et al. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol*. 1983 ; 79 : 565-75.
- 4) Javitt DC. Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry*. 1987 ; 9 : 12-35.
- 5) Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, et al. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell*. 1999 ; 98 : 427-36.
- 6) Miyamoto Y, Yamada K, Noda Y, et al. Hyperfunction of dopaminergic and serotonergic neuronal systems in mice lacking the NMDA receptor epsilon 1 subunit. *J Neurosci*. 2001 ; 21 : 750-7.
- 7) Kornhuber J, Mack-Burkhardt F, Riederer P, et al. [3 H] MK-801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenic patients. *J Neural Transm*. 1989 ; 77 : 231-6.
- 8) Ishimaru M, Kurumaji A, Toru M. Increases in strychnine-insensitive glycine binding sites in cerebral cortex of chronic schizophrenics : evidence for glutamate hypothesis. *Biol Psychiatry*. 1994 ; 35 : 84-95.
- 9) Gao XM, Sakai K, Roberts RC, et al. Iontropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus : effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 ; 157 : 1141-9.
- 10) Itokawa M, Yamada K, Yoshitsugu K, et al. A microsatellite repeat in the promoter of the N-methyl-D-aspartate receptor 2 A subunit (GRIN 2 A) gene suppresses transcriptional activity and correlates with chronic outcome in schizophrenia. *Pharmacogenetics*. 2003 ; 13 : 271-8.
- 11) Iwayama-Shigeno Y, Yamada K, Itokawa M, et al. Extended analyses support the association of a functional (GT)<sub>n</sub> polymorphism in the GRIN 2 A promoter with Japanese schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2005 ; 378 : 102-5.
- 12) Itokawa M, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, et al. Genetic analysis of a functional GRIN 2 A promoter (GT)<sub>n</sub> repeat in bipolar disorder pedigrees in humans. *Neurosci Lett*. 2003 ; 345 : 53-6.
- 13) Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002 ; 71 : 877-92.
- 14) Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, et al. Genetic variation in the 6 p 22.3 gene DTNBP 1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002 ; 71 : 337-48.
- 15) Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, et al. Genetic and physiological data implicating the new human gene G 72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 ; 99 : 13675-80.
- 16) Hashimoto A, Nishikawa T, Hayashi T, et al. The presence of free D-serine in rat brain. *FEBS Lett*. 1992 ; 296 : 33-6.
- 17) Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, et al. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia : evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 ; 60 : 572-6.
- 18) Yamada K, Ohnishi T, Hashimoto K, et al. Identification of multiple serine racemase (SRR) mRNA isoforms and genetic analyses of SRR and DAO in schizophrenia and D-serine levels. *Biol Psychiatry*. 2005 ; 57 : 1493-503.
- 19) Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, et al. Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 ; 100 : 8987-92.
- 20) Mirnics K, Middleton FA, Stanwood GD, et al. Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS 4) expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001 ; 6 : 293-301.



話題になった

## 遺伝子多型のその後

連載  
第13回  
(最終回)

### DISC1 遺伝子多型

糸川昌成<sup>\*§</sup> 吉川武男<sup>§</sup>

ITOKAWA Masanari, YOSHIKAWA Takeo/<sup>\*</sup>東京都精神医学総合研究所統合失調症研究チーム, <sup>§</sup>理化学研究所・脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム

#### KEY WORD

均衡転座, 連鎖, 関連, ハプロタイプ, TRAX, 欠失

#### はじめに

1990年にSt Clairら<sup>1)</sup>は、エジンバラの医学研究機関(Medical Research Council: MRC)に細胞遺伝登録された染色体異常をもつ282家系について、精神疾患の有無を調査した。その結果、統合失調症や感情障害を含む精神疾患が、1番染色体長腕と11番染色体長腕の均衡転座t(1:11)(q43, q21)とほぼ共分離している大家系を発見した。10年後、t(1:11)(q42.1:q14.3)に改められた転座部位の1番染色体転座断端から、未知の遺伝子DISC1(Disrupted In Schizophrenia-1)が同定された<sup>2)</sup>。DISC1遺伝子は13エクソンから構成されていたが、転座によって第9エクソンから3'側が失われていた。この欠失による機能障害が、統合失調症や感情障害の病態に関与することが想定された。その後、精力的に研究が進められ、DISC1がさまざまな分子と結合することが明らかとなり[NudE-like (NUDEL), fasciculation and elongation protein Zeta-1 (FEZ1), microtubule-associated protein 1A (MAP1A), TNF

receptor-associated factor 3 interacting protein 1 (TRAF3IP1), activating transcription factor 4/5 (ATF4/5), Citronなど], 神経細胞の分化発達に重要な役割を果たすことが突き止められた<sup>3)-6)</sup>。DISC1は、統合失調症や感情障害の最も有望な候補遺伝子として注目され、遺伝学的研究と機能解析が進められている。

本稿では、DISC1の遺伝子研究の概況を中心に紹介し、DISC1分子の機能解析の詳細は用語解説の稿を参照されたい。

#### 1. 統合失調症および感情障害の関連研究(図1)<sup>7)</sup>

Hennahら<sup>8)</sup>は、フィンランドの統合失調症の458家系についてDISC1および5'側に隣接するtranslin-associated factor X (TRAX)をカバーする28個の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)を用いて家系内伝達不平衡解析(transmission disequilibrium test: TDT)を行った。3 SNPのハプロタイプ

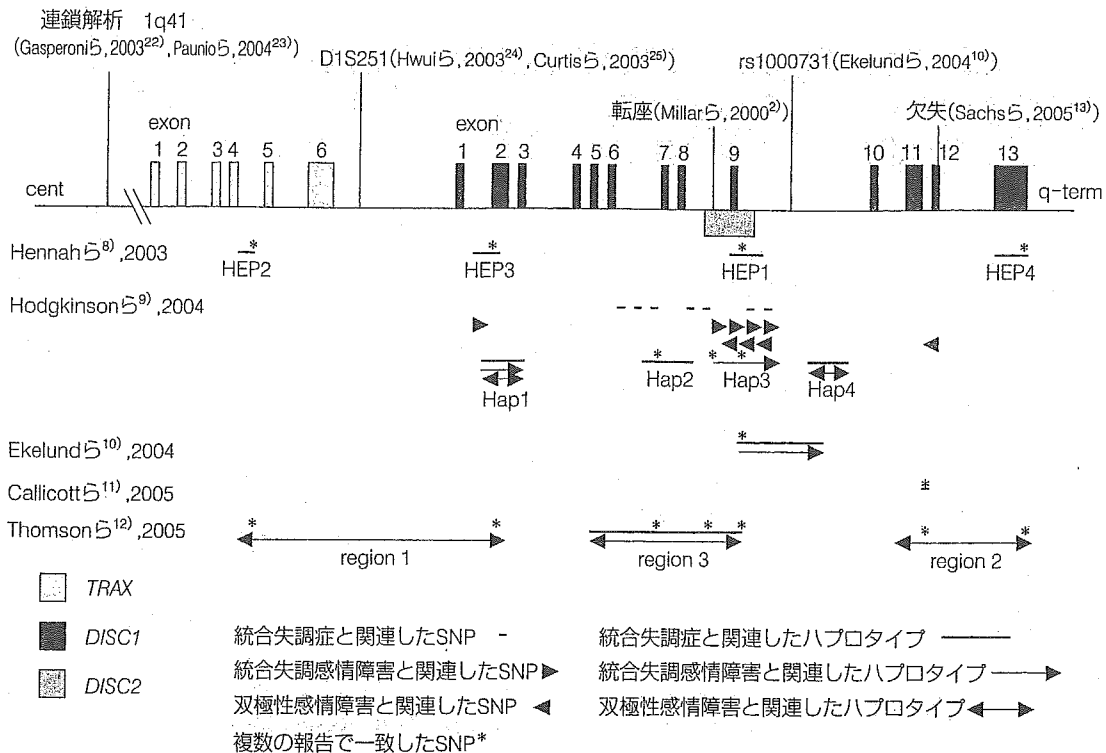


図 1. DISC1 遺伝子近傍のゲノム構造とこれまでの遺伝解析の結果  
(Hennah W ら, 2005<sup>9)</sup>より改変引用)

解析で、DISC1 のエクソン9からイントロン9にかけて位置する rs 6675281 (1872 C>T), rs 3890280, rs 1000731 からなるハプロタイプ (HEP 1) が、有意に高い頻度で患者に伝達されていた。また、TRAX のイントロン4に位置する rs 1615344, rs 1615409, rs 766288 からなるハプロタイプ (HEP 2) が患者において有意に低い頻度で親から伝達されていた。2 SNP のハプロタイプ解析で、DISC1 のイントロン1からエクソン2にわたる rs 751229, rs 3738401 (HEP 3), エクソン13の rs 11122396 (5320 A>G), rs 12404162 (6070 C>T) (HEP 4) が女性患者において有意に低い頻度で親から伝達されていた。サンプルを両親がそろって genotype された 147 家系に絞ると HEP 1, 2, 4 の有意差は消失したが、HEP 3 はいぜんとして有意であった。Hennah ら<sup>9)</sup>は、HEP 3 が統合失調症の性差と疾患抵抗性に関連する可能性を考察している。

Hodgkinson ら<sup>9)</sup>は、北米の白人の統合失調症患者 196 例、統合失調感情障害者 62 例、双極性感情障害者 82 例、健常対照者 217 例について、DISC1 の全長にわた

る 39 個の SNP を用いて症例・対照研究を行った。イントロン6~9にかけて分布する7つのSNPが統合失調症と有意に関連し、エクソン9からイントロン9にかけて分布する4 SNP とイントロン1のSNPが統合失調感情障害と有意に関連し、イントロン8~9に位置する3 SNP とイントロン11のSNPが有意に双極性感情障害と関連した。イントロン9のhCV 1650723は、統合失調症と統合失調感情障害の双方で関連していた。さらに、彼らは連鎖不均衡解析を行って7つの連鎖不平衡(linkage disequilibrium : LD) ブロックを同定している<sup>9)</sup>。ブロック1のハプロタイプ (Hap 1) は、統合失調症、統合失調感情障害、双極性感情障害と関連した。また、ブロック2のハプロタイプ (Hap 2) は統合失調症と、ブロック3のハプロタイプ (Hap 3) は統合失調感情障害と、ブロック4のハプロタイプ (Hap 4) は統合失調症と双極性感情障害と関連した。ブロック1のコモンハプロタイプが有意に統合失調感情障害で頻度が低かったが、Hennah ら<sup>9)</sup>の報告でTDTの伝達が低かったHEP 3もブロック1に含まれている。ブロック

3のコモンハプロタイプも有意に統合失調感情障害で頻度が低かったが、同じブロック内のHEP 1はHennahら<sup>8)</sup>の報告では伝達が高かった。Bonferroniの補正によっても残った有意な関連は、ブロック3のハプロタイプ(Hap 3)およびrs 6675281と統合失調感情障害の関連だった<sup>9)</sup>。rs 6675281はエクソン9に位置し、607番目のLeuがPheに置換する。

Ekelundら<sup>10)</sup>は、1番染色体の300マーカーを用いてフィンランドの統合失調症および統合失調感情障害の70家系について連鎖解析を行ったところ、イントロン9のrs 1000731で最大ロッド値2.70を得た。rs 1000731に近接する4個のSNPによるハプロタイプ解析を行った結果、疾患と有意な関連を得た。

Callicottら<sup>11)</sup>は、白人の統合失調症者252例を含む家系サンプルを用いて、TDTをDISC1の12個のSNPについて行った。その結果、rs 821616が有意に統合失調症と関連していた。rs 821616はエクソン11に位置し、704番目のSerがCysに置換する。TDTでは、有意にSerが罹患者に親から伝達されていた。さらにrs 821616の遺伝子型と複数の中間表現型の関連も報告している(後述)。

Thomsonら<sup>12)</sup>は、スコットランドの統合失調症者394例、双極性感情障害者381例、健常対照者478例について、TRAXとDISC1をカバーする30個のSNPを用いて症例・対照研究を行った。30のSNPにはHennahら<sup>8)</sup>の報告したHEP 1~4、Hodgkinson<sup>9)</sup>ら、Ekelundら<sup>10)</sup>、Callicottら<sup>11)</sup>の報告した多型なども含めた。その結果、有意な関連を示すSNPが近接しあう領域がregion 1~3として3カ所同定された。

#### ① region 1

region 1は、TRAXのイントロン4からDISC1のエクソン2までの領域で、イントロン5のrs 1030711が双極性感情障害と有意な関連を示した。region 1内の3つのSNPからなるハプロタイプも有意な関連を示し、このハプロタイプを構成した3つのSNPの一つであるrs 751229は、Hennahら<sup>8)</sup>の報告したHEP 3を構成するSNPと一致した。さらに、region 1を構成する8個のSNPを用いて、隣接する4個ずつのSNPをスライドさせて5つのハプロタイプを組むと、男性のみで双極

性感情障害との関連が4つのハプロタイプでみられた。このハプロタイプにはHEP 2とHEP 3に一致するSNPが含まれていた。しかし、ここで有意に関連したアレルは、HEP 2, 3で関連を示したアレルの組み合わせと異なっていた。

#### ② region 2

region 2はイントロン10からエクソン13までの領域で、イントロン11のrs 821663が男性の双極性感情障害と有意な関連を示した。また、5つのSNPからなるハプロタイプが女性の双極性感情障害と有意な関連を示した。このハプロタイプには、Callicottら<sup>11)</sup>が統合失調症との関連を報告したrs 821616(Ser 704 Cys)とHEP 4を構成するrs 11122396が含まれていた。

#### ③ region 3

region 3は、イントロン4からエクソン6までの領域で、region 3からエクソン9までの7個のSNPから2~4 SNPを選んだ複数のハプロタイプが、統合失調症と双極性感情障害の双方で有意に関連した。また、一部のハプロタイプでは、女性の統合失調症と双極性感情障害で有意に関連した。これらのハプロタイプには、Hodgkinsonら<sup>9)</sup>が関連を報告したrs 2812393、rs 1322784、rs 6675281が含まれた。rs 6675281はHEP 1の構成SNPであり、Ekelundら<sup>10)</sup>が統合失調症との関連を報告したハプロタイプを構成するSNPとも一致する。

Sachsら<sup>13)</sup>は、28例の統合失調症者と6例の統合失調感情障害者についてDISC1の遺伝子配列を解析し、エクソン12の3'端に4塩基の欠失を生じた統合失調症を同定した。この症例の統合失調症の同胞と統合失調感情障害の同胞、および健常な父親からも欠失が検出された。健常な母親、大うつ病の同胞2例、統合失調性人格障害の同胞は、欠失をもたなかった。4塩基の欠失はフレームシフトを生じ、異常な9アミノ酸をコードした後ストップコドンによりC末側が欠損していた。424例の健常対照者から、欠失は検出されなかった。



## 2. 中間表現型との関連 (表1)

Blackwoodら<sup>14)</sup>は、スコットランドのt(1:11)(q42.1:q14.3)の転座をもった家系を用いて、転座

表 1. DISC1 および結合蛋白遺伝子の関連研究

著者	発表年	関連多型	民族	解析方法	表現型	備考
<i>DISC1</i>						
Hennah ら <sup>7)</sup>	2005	rs3738401, rs751229	フィンランド	QTDI	visual working memory, visual attention	
Burdick ら <sup>10)</sup>	2005	hCV1650649	白人, 黒人	遺伝子型・表現型	TMT-A, Digits backward	
Thomson ら <sup>19)</sup>	2005	rs821616 (Ser704Cys)	スコットランド	遺伝子型・表現型	Moray House Test	Cysの女性で成績低下
Zhang ら <sup>19)</sup>	2005	関連なし (DISC1の12SNP, TRAXの3SNP)	日本人	症例・対照	統合失調症	
Sachs ら <sup>19)</sup>	2005	エクソン12の4bp欠失	アメリカ	家系・対照	統合失調症, 統合失調感情障害	
Thomson ら <sup>19)</sup>	2005	rs1630250, rs1615409, rs766288, 1025526, rs1030711, rs751229, rs1285730, rs3738401 (region1) rs821663, rs821616, rs1160491, rs1411771, rs11122396 (region2) rs1954175, rs1538977, rs24923, rs2812393, rs1322784, rs2759346, rs6675281 (region3)	スコットランド	症例・対照	双極性感情障害 双極性感情障害 統合失調症, 双極性感情障害	男性でより強い関連 女性でより強い関連 女性でより強い関連
Callicott ら <sup>11)</sup>	2005	rs821616 (Ser704Cys)	白人	TDT 遺伝子型・表現型	統合失調症 海馬灰白質体積, NAA, WCST, WMS	
Ekelund ら <sup>19)</sup>	2004	rs6675281 (Leu607Phe), rs3890280, rs1000731, rs1000730	フィンランド	TDT	統合失調症, 統合失調感情障害	
Hodgkinson ら <sup>9)</sup>	2004	rs1572899, rs1538975, rs3738401, rs1954175, rs1340982 (Hap1) rs2812393, rs1322784, rs1322783, rs2255340, 2738864 (Hap2) rs1407598, rs6675281 (Leu607Phe), rs1407598, rs1535529, rs1000731 (Hap3) hCV1650713, rs999710, hCV1650723, rs821723 (Hap4)	白人	症例・対照	統合失調症, 統合失調感情障害, 双極性感情障害 統合失調症 統合失調感情障害 統合失調症, 双極性感情障害	
Kockelkorn ら <sup>20)</sup>	2004	関連なし (5'上流領域の4SNP, 2マイクロサテライト)	日本人	症例・対照	統合失調症	
Hennah ら <sup>8)</sup>	2003	rs6675281 (Leu607Phe), rs3890280, rs1000731 (HEP1) rs1615344, rs1615409, rs766288 (HEP2) rs751229, rs3738401 (HEP3) rs11122396, rs12404162 (HEP4)	フィンランド	TDT	統合失調症	女性でより強い関連 (有意に低い不均衡伝達)
Devon ら <sup>20)</sup>	2001	関連なし (DISC1の5SNP)	スコットランド	症例・対照	統合失調症, 双極性感情障害	
結合蛋白遺伝子						
Lyons-Warren ら <sup>17)</sup>	2005	rs435136, rs203368	アメリカ	TDT	双極性感情障害	
Yamada ら <sup>18)</sup>	2004	関連あり: rs559688, rs597570 (Asp123Glu): FEZ1 関連なし (FEZ1の8SNP)	日本人	症例・対照	統合失調症 双極性感情障害	

WMS : Wechsler Memory Test, NAA : N-acetyl-aspartate, WCST : Wisconsin Card Sorting Test  
ボールド体は追認された SNP

をもった健常親族 12 例, 転座をもたない健常親族 10 例, 統合失調症者 20 例, 健常対照者 26 例で P 300 を測定した。転座をもつ健常親族は, 対照および転座をもたない健常親族と比較して, 有意に P 300 の潜時が長く, 振幅が小さかった。

Callicott ら<sup>11)</sup>は, 彼らが統合失調症との関連を同定

した rs 821616 (Ser 704 Cys) と各種の中間表現型との関連を報告している。健常者を対象に磁気共鳴画像診断法 (magnetic resonance imaging : MRI) による VBM (voxel-based morphometry) 解析を行い, リスクアレル Ser のホモの人は Cys のホモの人より有意に両側海馬の灰白質が小さいことを見出した。Cys のホモ

にヘテロも加えたグループと比較すると、Ser のホモは左側海馬の灰白質が小さかった。統合失調症を対象に<sup>1</sup>H-MRSI法を用いて海馬体のN-アセチルアスパラギン酸(NAA)を測定した結果、Ser のホモの患者はCysをもつ患者と比較して、左側海馬体でNAAが有意に低下していた。健常者を対象にfMRIを用いてN-back作業記憶テストを行うと、Ser のホモの人はCysをもつ人と比較して両側海馬体の活性が非特異的に上昇していた。宣言的記憶テストでは、Ser のホモの人はCysをもつ人と比較して両側海馬体の活性が減少していた。Ser のホモの統合失調症は、Wechsler記憶尺度の得点が低く、Wisconsin Card Sorting Test (WCST) のカテゴリー尺度が低かった。

Thomsonら<sup>15)</sup>は、1921年に行われたスコットランドの大規模試験(Lothian Birth Cohort, 1921)を利用して、425例の対照健常者を対象にMoray House Test (MHT)を11歳と79歳の時点で2回行い、認知機能とSer 704 Cysとの関連を解析した。Callicottら<sup>16)</sup>の報告ではSerがリスクアレルだったが、Thomsonら<sup>15)</sup>の解析では11歳の成績で補正した79歳の値が、Cysのホモの人で有意に女性のほうが男性よりスコアが低かった。

Burdickら<sup>10)</sup>は、白人と黒人の250例の統合失調症者を用いて認知機能とhCV 1650649の関連を解析した。リスクアレルをホモでもつ患者は、リスクアレルをもたない患者と比較して、有意にTrial Making Test-A (TMT-A)とDigits backwardの成績が低かった。

Hennahら<sup>7)</sup>は、統合失調症、統合失調感情障害、双極性感情障害の215家系を用いて、HEP 2, 3と認知機能の関連を解析した。統合失調症でHEP 3が有意に低いスコアのvisual attentionとvisual working memoryと関連した。性差を検討すると、visual working memoryの低いスコアは男性において有意に関連した。

### 3. DISC 1 結合蛋白との関連 (表1)

Lyons-Warrenら<sup>17)</sup>は、双極性感情障害、統合失調感情障害、大うつ病の307家系の1,012名を用いて、Citronのイントロン5~46にわたる領域から7つのSNPを選び、TDTにより関連を検討した。その結果、イントロン9のrs 435136とイントロン13のrs 203368

が有意に関連していた。また、7つから2~4 SNPを選んでハプロタイプ解析を行うと、6つのSNPで関連が認められた。rs 435136とrs 203368は、それぞれDISC1結合部位のエクソン近傍にあり、またCitronは双極性感情障害と連鎖が複数報告されている染色体12q24にコードされている。

われわれは、360例の統合失調症、119例の双極性感情障害、年齢・性比を一致させた健常対照者(360例vs統合失調症、140例vs双極性感情障害)を用いて、FEZ1遺伝子全長から8個のSNPを選んで症例・対照研究を行った<sup>18)</sup>。その結果、イントロン2のrs 559688とエクソン3のrs 597570において、統合失調症と有意な関連が認められた。双極性感情障害とは、いずれのSNPも関連を示さなかった。

### おわりに

HEP 1~4など、関連が追認されているものもあるが、報告間で関連疾患が異なったりハプロタイプのリスクが異なったりと、一致しない点も多い。性差が複数のグループで報告されているが、報告間で関連する性別が不一致なケースもみられる。これまでの有意な関連の報告は、欧米人を対象としたものがほとんどである。日本人を対象としたものでは、Zhangら<sup>19)</sup>が338例の統合失調症を用いてTRAXの3 SNP、DISC1の12 SNPについて症例・対照研究を行い、関連を認めなかったことを報告している。われわれも、DISC1の5'上流領域を解析し、新規の2つを含む4つのSNPと2つのくり返し多型を同定した<sup>20)</sup>(表1)。198例の統合失調症と198例の健常対照者を用いて症例・対照研究を行った結果、rs 3738398とrs 3054533で有意な関連を認めた。性差を検討したところ、男性で有意な関連がみられた。関連を確実にするために別の532例の統合失調症者と519例の健常対照者で検討したところ、同多型に有意差は認められなかった。また、同多型について、148例の双極性感情障害者、77例の単極性感情障害者と359例の健常対照者を用いて検討したが、有意な関連は認められなかった<sup>21)</sup>。

これまでの報告を概観すると、大きく3つのリスク領域があるように見える(図1)<sup>7)</sup>。一番目は、DISC1の

エクソン2からプロモータ領域を含んで TRAX のイントロン4に至る比較的広い領域で、Thomsonら<sup>12)</sup>の region 1, Hennahら<sup>8)</sup>の HEP 2~3に相当し、両報告間で一致する SNP も含まれている。2番目は、エクソン9および DISC2 を中心とした領域で、Hennahら<sup>8)</sup>の HEP 1, Hodgkinsonら<sup>9)</sup>の Hap 2~3, Ekelundら<sup>10)</sup>のハプロタイプ, Thomsonら<sup>12)</sup>の region 3が含まれ、この領域でも複数の SNP が追認されている。3番目は、エクソン13を中心とした領域で、Hennahら<sup>8)</sup>の HEP 4, Thomsonら<sup>12)</sup>の region 2が含まれ、ここでも複数の SNP が追認されている。DISC1 は数多くの結合蛋白が同定されており、それぞれの結合ドメインは DISC1 の全長にわたって分散している<sup>12)</sup>。ハプロタイプのほとんどがイントロンの SNP で機能的意義は不明だが、3つのどの領域のリスクでも何らかの結合蛋白との相互作用に影響を与える可能性は考えられる。特に C 末側の機能的な重要性は *in vitro* で明らかにされており<sup>3)</sup>, *in vivo* では Millarら<sup>2)</sup>の報告した転座家系と Sachsら<sup>13)</sup>の報告した 4 bp 欠失家系で確認されている。

今後、追認されている多型の生物学的意義と DISC1 自身の機能が解明されていくにつれ、統合失調症と双極性感情障害の病態が明らかにされていくであろう。

\*\*\*\*\*

## 文 献

- 1) St Clair D, Blackwood D, Muir W *et al* : Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* **336** : 13-16, 1990
- 2) Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S *et al* : Disruption of two novel genes by a translocation cosegregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* **9** : 1415-1423, 2000
- 3) Ozeki Y, Tomoda T, Kleiderlein J *et al* : Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1) : mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100** : 289-294, 2003
- 4) Miyoshi K, Honda A, Baba K *et al* : Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. *Mol Psychiatry* **8** : 685-694, 2003
- 5) Morris JA, Kandpal G, Ma L *et al* : DISC 1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP 1 A, MIPT 3, ATF 4/5 and NUDEL : regulation and loss of interaction with mutation. *Hum Mol Genet* **12** : 1591-1608, 2003
- 6) Brandon NJ, Handford EJ, Schurov I *et al* : Disrupted in Schizophrenia 1 and Nudel form a neurodevelopmentally regulated protein complex : implications for schizophrenia and other major neurological disorders. *Mol Cell Neurosci* **25** : 42-55, 2004
- 7) Hennah W, Tuulio-Henriksson A, Paunio T *et al* : A haplotype within the DISC 1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2005 Aug 16 ; [Epub ahead of print]
- 8) Hennah W, Varilo T, Kestila M *et al* : Haplotype transmission analysis provides evidence of association for DISC 1 to schizophrenia and suggests sex-dependent effects. *Hum Mol Genet* **12** : 3151-3159, 2003
- 9) Hodgkinson CA, Goldman D, Jaeger J *et al* : Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) : association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Am J Hum Genet* **75** : 862-872, 2004
- 10) Ekelund J, Hennah W, Hiekkalinna T *et al* : Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol Psychiatry* **9** : 1037-1041, 2004
- 11) Callicott JH, Straub RE, Pezawas L *et al* : Variation in DISC 1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102** : 8627-8632, 2005
- 12) Thomson PA, Wray NR, Millar JK *et al* : Association between the TRAX/DISC locus and both bipolar disorder and schizophrenia in the Scottish population. *Mol Psychiatry* **10** : 657-668, 2005
- 13) Sachs NA, Sawa A, Holmes SE *et al* : A frameshift mutation in Disrupted in Schizophrenia 1 in an American family with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry* **10** : 758-764, 2005
- 14) Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT *et al* : Schizophrenia and affective disorders--cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes : clinical and P 300 findings in a family. *Am J Hum Genet* **69** : 428-433, 2001
- 15) Thomson PA, Harris SE, Starr JM *et al* : Association between genotype at an exonic SNP in DISC1 and

- normal cognitive aging. *Neurosci Lett* **389** : 41-45, 2005
- 16) Burdick KE, Hodgkinson CA, Szeszko PR *et al* : DISC 1 and neurocognitive function in schizophrenia. *Neuroreport* **16** : 1399-1402, 2005
- 17) Lyons-Warren A, Chang JJ, Balkissoon R *et al* : Evidence of association between bipolar disorder and Citron on chromosome 12 q24. *Mol Psychiatry* **10** : 807-809, 2005
- 18) Yamada K, Nakamura K, Minabe Y *et al* : Association analysis of FEZ 1 variants with schizophrenia in Japanese cohorts. *Biol Psychiatry* **56** : 683-690, 2004
- 19) Zhang X, Tochigi M, Ohashi J *et al* : Association study of the DISC 1/TRAX locus with schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res.* 2005 Jul 20 ; [Epub ahead of print]
- 20) Kockelkorn TT, Arai M, Matsumoto H *et al* : Association study of polymorphisms in the 5'upstream region of human DISC 1 gene with schizophrenia. *Neurosci Lett* **368** : 41-45, 2004
- 21) Arai M, Obata N, Kockelkorn TT *et al* : Lack of association between polymorphisms in the 5'upstream region of the DISC 1 gene and mood disorders. *Psychiatric Genet*, in press
- 22) Gasperoni TL, Ekelund J, Huttunen M *et al* : Genetic linkage and association between chromosome 1 q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet* **116 B** : 8-16, 2003
- 23) Paunio T, Tuulio-Henriksson A, Hiekkalinna T *et al* : Search for cognitive trait components of schizophrenia reveals a locus for verbal learning and memory on 4 q and for visual working memory on 2 q. *Hum Mol Genet* **13** : 1693-1702, 2004
- 24) Hwu HG, Liu CM, Fan CS *et al* : Linkage of schizophrenia with chromosome 1 q loci in Taiwanese families. *Mol Psychiatry* **8** : 445-452, 2003
- 25) Curtis D, Kalsi G, Brynjolfsson J *et al* : Genome scan of pedigrees multiply affected with bipolar disorder provides further support for the presence of a susceptibility locus on chromosome 12 q 23-q 24, and suggests the presence of additional loci on 1 p and 1 q. *Psychiatr Genet* **13** : 77-84, 2003
- 26) Devon RS, Anderson S, Teague PW *et al* : Identification of polymorphisms within Disrupted in Schizophrenia 1 and Disrupted in Schizophrenia 2, and an investigation of their association with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Psychiatry Genet* **11** : 71-78, 2001

## Clozapine による治療が 社会機能の改善をもたらした1例

新垣 浩<sup>\*,\*\*</sup> 岩間 久行<sup>\*\*</sup> 西川 徹<sup>\*</sup>

抄録：生活全般が病的体験に支配され、種々の抗精神病薬による治療や電気けいれん療法でも改善が得られず入退院をくり返していた治療抵抗性の統合失調症者が、clozapine 単剤治療にて精神科デイケアに参加できるまでに回復した。その回復過程は「症状は消えないが、病が和らぐ」と表現できると思われた。治療初期に出現した重度の起立性低血圧に対してどのように対応したかについても言及した。 臨床精神薬理 8: 1993-1996, 2005

**Key words** : clozapine, treatment-resistant schizophrenia, social function, hypotension

### I. 緒 言

Clozapine が、統合失調症の陰性症状に対して、従来の抗精神病薬ではもたらすことのできなかった独立した治療効果があるのか、さらには、病者の社会的機能の改善をもたらすことができるのかに関しては、議論のあるところである<sup>3,4)</sup>。本症例では clozapine 投与後も幻聴や妄想などの陽性症状に明らかな改善を認めなかったにもかかわらず、単独での通院や作業所への通所が可能となり、生活・社会機能の明らかな改善が見られた。どのような病態変化により治療効果をもたらされたのかを、治療経過を見ながら考察した。

### II. 症 例

【年齢】 34歳 (治験開始時)

【性別】 男

【罹病期間】 14年

【病型】 鑑別不能型統合失調症

【主な前治療薬】 (表1)

【家族歴】 叔母が統合失調症で精神科入院歴あり。

【現病歴・治療抵抗性】 小学校の頃、運動会や発表会の前日や当日に気分不良や嘔気・嘔吐などの症状がきまって出現するなど、小児期より不安耐性の低さがみられていた。

高校在学中に「いじめ」にあうようになり N 大学病院精神科の外来を初診。投薬開始されるも副作用を嫌って通院は短期間で中断した。18歳で電気工事会社に就職するが、20歳頃より被注察感、幻聴が出現したため退職した。X-15年11月、精神科クリニックに通院を始めるが、まもなく担当医に関連した被害関係妄想・幻聴 (e.g. 自宅にいても担当医の声でいろいろと行動を指図される) が出現した。以後、1~2年毎に転院して数ヶ月の入院加療をくり返したが症状に改善なかった。X-9年からX-8年にかけて、数週から

A case of treatment-resistant schizophrenia improved in social function by clozapine treatment.

\*東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医学分野  
Hiroshi Arakaki, Toru Nishikawa: Section of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School.

\*\* (現所属) 埼玉県立精神医療センター

(〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室818-2)

Hiroshi Arakaki, Hisayuki Iwama: Saitama Prefectural Psychiatric Hospital, 818-2, Komuro, Ina-machi, Kita-adachi-gun, Saitama, 362-0806 Japan.



表1 主な前治療薬一覧

回	薬剤名 (一般名)	1日投与量 (mg 日)	Chlorpromazine 換算量 (mg・日)	Chlorpromazine 換算量合計 (mg 日)
1	Nemonapride	30	666	1,316
	Sultopride	200	100	
	Risperidone	5	500	
	Sulpiride	100	50	
2	Risperidone	12	1,200	2,355
	Nemonapride	25	555	
	Haloperidol	10	500	
	Sultopride	200	100	
3	Haloperidol	32	1,600	2,808
	Nemonapride	15	333	
	Sultopride	450	225	
	Chlorpromazine	650	650	
4	Risperidone	18	1,800	1,800
5	Quetiapine	600	900	900

数ヵ月単位の入院加療が4回行われ、種々の抗精神病薬による治療や1クール計7回のECTが行われたが症状の改善はなかった。入院中も他患との交流は乏しく、自閉的で、些細な状況変化に反応する形で幻聴や独語が活発化する状態であったという。

X-7年12月、両親の希望で当科に初診。受診時、活発な幻覚妄想、著明な思考障害を認め、独語・空笑、感情鈍麻、自閉的生活など陰性症状も重度であった。約6年間にわたる外来治療においては一貫してコンプライアンスは良好であったが、nemonapride, risperidone, haloperidol, quetiapine, olanzapineなど種々の抗精神病薬が投与されたにもかかわらず症状に明らかな改善はみられなかった。自宅では、入眠困難など些細な出来事を引き金にして「幻聴がひどくなった」と訴えて不穏状態となるなど生活全般が病的体験に支配されていた。外来治療においても、親の同伴がないと来院が困難で、さらに、待ち時間が長いと「幻聴が帰れと命令する」などと待合室で大声をあげるなどのエピソードが繰り返され、病状は著しく不安定であった。このため、X年1月、clozapine 治療目的にて当院に初回入院となる。

症例経過、BPRSの推移を図1に示す。

#### 【主な副作用】

1) 起立性低血圧。投与開始後15日目(clozapine 125mg day)に起床時のふらつきと嘔気の訴えが出現。起立試験では坐位→立位後5分で血圧103.83→54.44mmHg, 脈拍107→84bbs, 嘔気, 冷汗, あくびなどの臨床症状を伴う著明な起立性低血圧を認めた。心電図や心エコー上の異常所見はなく、血液生化学等からも心筋炎は否定された。Clozapine 75mg dayに減量したが起立性低血圧に改善ないため、clozapineの投与を3日中止した。その後、プロトコールの最低初期投与量である12.5mg dayより投与を再開し4日後に25mg dayと増量したところ、再び気分不良を伴う起立性低血圧を認めたため、カテコラミン $\alpha$ 1受容体刺激薬 midodrineの併用(4mg 分2)を開始した。その後は入院中に慎重に300mg dayまでclozapineを漸増したが症状の再燃はなかった。X+2年, 150mgまで減量していた時点でmidodrineを漸減中止としたが、起立性低血圧は再発しなかった。

2) 心嚢水貯留。X+2年2月, 心エコーにて軽度の心嚢水貯留が指摘された。心機能に異常は

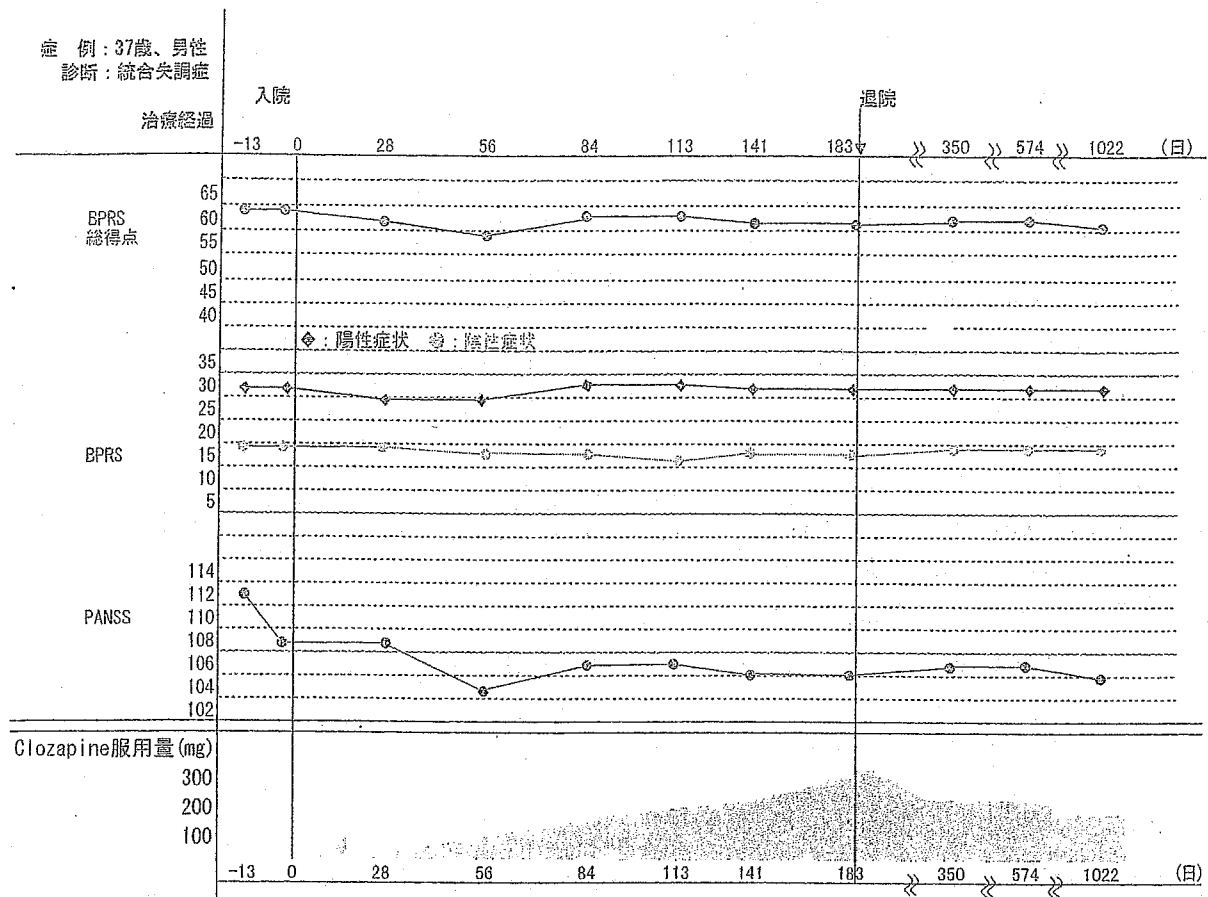


図1 経過図

なく、ECGおよび血液検査にて心筋炎を示唆する所見を認めなかったことから、clozapine投与を継続した。1ヵ月後の再検で心嚢水の増加を認めず、以後、プロトコールに従ってUCGフォローアップを続けた。X+3年4月の検査では心嚢水の消失が確認された。

【治療経過】入院時の精神症状は陽性症状、陰生症状ともに多彩であった。自らの行動に言及する形の前主治医の幻声、複数の男女が語り合う形幻声があり、これらは状況に反応する形で増悪した。「同室者の考えていることが頭に入ってくる」といった思考吹入、被注察感などの被害関係妄想、独語・空笑に加えて、連合弛緩、反響言語、場にそぐわない感情表出や浅薄な感情変化などの解体症状が認められた。

頭部MRI、脳波、脳血流SPECTに明らかな異常所見を認めなかった。神経学的には、bradykinesia、歩行時の軽度の前屈姿勢、動作緩慢、誘き時に出現する舌・口唇のdyskinesiaなどの錐

体外路症状がみられた。

BPRSによる評価で総得点は62点、下位項目では概念の統合障害、幻覚による行動、不自然な思考内容などが目立っていた。

入院前投与薬を約1週間で半減し、24時間の向精神薬中断期間においてclozapineの投与を開始し、約5ヵ月かけて300mg/dayまで増量した。しかし、精神症状の改善は不十分で、大部屋への移動、両親の面会、担当医の変更、同室者の言動などの状況に反応する形で「幻聴がうるさくて大声を上げたくなる」と訴えることが頻回にみられた。また、同室他患に対する被害関係妄想にも変化はみられなかった。一方で、錐体外路症状の軽減に伴う運動機能の改善がみられ、ときに病棟の集団レクリエーションへ自発的に参加するなど行動面での変化も認められた。本人および両親の退院希望が強かったこともあり、X年8月に自宅退院となった。退院時のBPRS総得点は59点であった。

外来治療に移行した後は一貫して夜間睡眠が良好に確保され、入眠困難をきっかけに夜中に精神運動興奮をきたすことはなくなった。しかし「幻聴」の訴えにまったく軽減を認めなかった。また、自宅で臥床がちに過ごすことが続いたため、副作用としての過鎮静を疑って clozapine を 100 mg/day まで減量したが、臥床傾向は一層増悪した。このため、統合失調症の陰性症状との鑑別が困難であった。X+2 年以降は、150mg/分 1 夕食後の投与で経過を観察した。この頃より、「外出前には幻聴がうるさくなり、出かけられなくされる」という訴えに変わりがないにもかかわらず、lorazepam 1 mg を頓用したり、頓用薬を所持することにより、単独での外来通院が可能となり、長時間の診療待ちの間も不穏状態となることはなくなった。これで自信がついたのか、保健所主催の精神科デイケアに 1~2 週に 1 回参加するようになった。対人緊張が強いため他利用者との交流は乏しく、利用プログラムも「幻聴のせいで」しばしば変えてしまうが、現在まで、デイケアや作業所の利用を続けている。

### Ⅲ. 考 察

#### 1. 投与初期に出現した著明な起立性低血圧

Clozapine に関連した副作用のなかで、頻脈および低血圧はその出現頻度が高く、Miller の review によれば頻脈が 25%、低血圧は 8% の患者で出現するという。これは、過鎮静 (44%) について多い副作用である<sup>2)</sup>。その機序は clozapine の  $\alpha 1$  アドレナリン受容体遮断作用によるとされる。低血圧の出現率とその重症度は増量する速さや量に大きく影響を受けるため、緩やかに増量することにより予防が可能で、投与初期に一過性に出現した場合でも、多くは次第に耐性を獲得するとされる。しかし、本症例では clozapine 投与初期に出現した低血圧症状に対して増量を控えることや減量では対応困難であった。このため、 $\alpha 1$  受容体刺激薬を併用したが、これにより精神症状に対する必要量まで早期に増量してゆくことが可能であった。また、 $\alpha 1$  受容体刺激薬をある程度

の期間使用した後に中止をしても低血圧症状が再燃しなかったことから、使用期間中にカテコラミン受容体遮断作用に対する耐性が獲得されたものと思われた。

#### 2. 評価尺度に反映されない症状の改善について

患者の訴える「幻聴」は患者自身の願望や不安を反映する内容であることが多く、考想化声に類するが、自我境界の脆い患者にとっては他者性を帯びた幻声 = 「幻聴」と認識されているものと考えられた。このような病態に対して、clozapine は体験を消し去るような劇的な治療効果は持たず、BPRS の陽性症状得点は入院時と退院時でほとんど変化がなかった<sup>1)</sup>。また、自閉を中心とした陰性症状の改善も明らかではなかった。しかし、抗不安薬との相乗作用により、「幻聴」に発展して行動を妨げるような重度の病的不安を抑えることが可能となり、これを突破口にして、退院後次第に、患者は行動範囲を拡大することができた。このことから、本症例では、clozapine による病的不安の改善と陰性症状の軽減が相まって、社会機能の改善が得られたと考えるべきであろう<sup>3)</sup>。また、錐体外路症状の改善に伴う運動機能の回復が好影響をもたらした可能性もあると考えられた。

### 文 献

- 1) Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. et al.: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: double-blind comparison versus chlorpromazine/benzotropine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45:789-96, 1988.
- 2) Miller, D. D.: Review and management of clozapine side effects. *J. Clin. Psychiatry*, 61 Suppl. 8:14-17, 2000.
- 3) Rosenheck, R., Dunn, L., Peszke, M. et al.: Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 156: 88-93, 1999.
- 4) Wahlbeck, K., Cheine, M., Essali, A. et al.: Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Psychiatry*, 156:990-999, 1999.

## Clozapine 抵抗性の体感幻覚統合失調症の1例

新垣 浩\*\*\* 小林一広\*\*\* 岩間久行\*\* 西川 徹\*

抄録: 体感幻覚で発症し陰性症状が重なって難治化していた統合失調症者に対して clozapine を投与し、幻覚への効果は部分的であったが生活機能の改善が得られた。しかし、5年の経過で症状が徐々に増悪し、clozapine の増量にも反応は乏しかった。Clozapine 抵抗性の統合失調症に対する併用療法の可能性についても言及した。

臨床精神薬理 8: 2108-2111, 2005

**Key words:** clozapine, treatment-resistant schizophrenia, cenestopathic (cenesthetic) hallucination

## I. 緒言

体感症 (cenestopathy) または体感異常型統合失調症 (cenestopathic schizophrenia) においては、ときに薬物治療抵抗性の症状が長年にわたり継続し、自覚症状の辛さから自殺企図に及ぶ症例もみられるなど、治療に難渋する例が少なくない。本症例は、「目から頭蓋内に何かが入り込み、その苦痛で何もできない」という体感幻覚にて発症した統合失調症で、各種抗精神病薬の治療に反応せずに次第に無為自閉の生活を送るようになった。Clozapine により症状の部分的な寛解が数年間続いたが、次第に症状が再燃していった治療抵抗性の1例である。

## II. 症例

【年齢】33歳 (長期投与試験移行時)

【性別】男性

【罹病期間】11年

【病型】妄想型→鑑別不能型統合失調症

【主な前治療薬】Pimozide 6 mg, thioridazine 150 mg, nemonapride 80 mg, fluphenazine 9 mg, timiperone 24mg, risperidone 6 mg (さまざまな組み合わせによる併用で使用)

【家族歴】弟が schizophrenia の診断で通院・加療中

【現病歴・治療抵抗性】生来健康で中学・高校の学業成績は中位、高校時代はいくつかアルバイトをこなし、友人も少なくなかった。X-8年、祖父の死去を契機に意欲低下、抑うつ状態が出現し、遷延した。X-6年、22歳時、「会社で作業中に左目から何かが入って頭の中にある」と訴え、T大学脳外科を受診するが精神科へ紹介され約6ヵ月間通院した。しかし「頭の中がグシャグシャになる」などの訴えは徐々に頻回となり、自宅での行動にもまとまりを欠くようになったため、X-5年にK病院へ9ヵ月間入院した。これにより自宅での生活は可能となったが、体感幻覚

A cenestopathic schizophrenia resistant to clozapine monotherapy.

\*東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医学分野  
Hiroshi Arakaki, Toru Nishikawa: Tokyo Medical and Dental University Graduate School.

\*\* (現所属) 埼玉県立精神医療センター  
〔〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室818-2〕  
Hiroshi Arakaki, Hisayuki Iwama: Saitama Prefectural Psychiatric Hospital, 818-2 Komuro, Ina-machi, Kita-adachi-gun, Saitama, 362-0806 Japan.

\*\*\* 城西クリニック  
Kazuhiro Kobayashi: Josai Clinic.