


論 文 要 旨

論文題目

Dopamine D₂ receptor gene polymorphisms predict well the response to dopamine antagonists at therapeutic dosages in patients with schizophrenia (Dopamine D₂受容体遺伝子多型を用いたdopamine受容体遮断薬に対する治療反応性の予測精度の向上)

氏 名 佐久本 昇 

【目的】抗精神病薬の薬理作用の中心はドーパミン D₂ 受容体遮断作用にあるとされ、その受容体に影響を及ぼす遺伝子多型と、抗精神病薬の治療反応性との関連が注目されている。これまでに、ドーパミン D₂ 受容体密度に影響を与える *TaqI* A および *-141C Ins/Del* 遺伝子多型の組み合わせが、統合失調症患者のドーパミン D₂ 受容体遮断薬に対する治療抵抗性の予測に有用であることが報告されている。

本研究では、投与量の影響を加味し、治療反応性が高い精度を持って予測可能か否かを検討した。

【方法】対象は未治療または急性増悪期の統合失調症患者 49 例で、ブロムペリドール (11 例 : 6 mg / 日、11 例 : 12 mg / 日、8 例 : 18 mg / 日) またはネモナプリド (19 例 : 18 mg / 日) による治療を 3 週間行い、治療前および 3 週後に精神症状を Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) , 副作用を UKU side effect rating scale (UKU) を用いて評価を行った。BPRS スコアが 50% 以上改善した例を治療

反応者とした。遺伝子多型は PCR 法にて同定した。

【結果】49例において、*TaqIA* および *-141C Ins/Del* 遺伝子多型の組み合わせによる反応性の予測は Sensitivity : 90.6%、Specificity : 35.3%、Efficiency : 71.4%、

Positive Predictive Value (PPV) : 72.5%、Negative Predictive Value (NPV) :

66.7% の値であり、5%以下の有意水準をもって治療反応性は予測可能であった。偽陽性群での UKU スコアは他群よりも有意 ($p < 0.05$) に高かった。一方、ドーパミン受容体占有率が飽和状態にあると考えられる高投与量群 (ブロムペリドール : 12、18 mg/日) を除く常用量の 30例では、Sensitivity : 94.7%、Specificity : 54.5%、Efficiency : 80.0%、PPV : 78.3%、NPV : 85.7% となり 0.5% 以下の有意水準が得られ、治療反応性の予測精度が向上した。




【考察】抗精神病効果を得るには、抗精神病薬による一定のドーパミン受容体占有率が必要であると報告されている。常用量群では、その占有率は遺伝子多型に規定された受容体

密度に、より大きく影響を受けるものと考えられる。一方、高投与量群では、その占有率は飽和状態に達し、遺伝子多型の影響は極めて限定的なものである。よって、常用量においては前記ドーパミン D₂ 遺伝子多型の組み合わせ同定は治療反応の予測指標として十分臨床応用が可能と考えられた。

本研究は統合失調症の薬物療法において、ドーパミン D₂ 受容体遺伝子多型が薬物反応性の個人差を予測するのに有用であり、治療前に抗精神病薬の種類や選択を行う上で重要な指標となる可能性を示唆している。したがって、本研究は、将来の統合失調症のオーダーメイド医療の発展に大きく寄与するものと考えられる。

(別紙様式第 7 号)

論文審査結果の要旨

報告番号	* 課程博第 号	氏 名	佐久本 昇
論文審査委員	審査日	平成 19 年 5 月 30 日	
	主査教授	吉井 興志	
	副査教授	宮崎 哲次	
	副査教授	成田 研二	
(論文 題 目)			
Dopamine D2 receptor gene polymorphisms predict well the response to dopamine antagonists at therapeutic dosages in patients with schizophrenia			
(論文審査結果の要旨)			
上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的			
抗精神病薬の薬理作用の中心はドーパミン D2 受容体遮断作用にあるとされ、その受容体に影響を及ぼす遺伝子多型と、抗精神病薬の治療反応性との関連が注目されている。これまでに、ドーパミン D2 受容体密度に影響を与える TaqI A および-141C Ins/Del 遺伝子多型の組み合わせが、統合失調症患者のドーパミン D2 受容体遮断薬に対する治療抵抗性の予測に有用であることが報告されている。本研究では、投与量の影響を加味し、治療反応性が高い精度を持って予測可能か否かを検討した。			
2. 研究内容			
対象は未治療または急性増悪期の統合失調症患者 49 例で、プロムペリドール(11 例:6mg/日、11 例:12mg/日、8 例:18mg/日)またはネモナプリド(19 例:18mg/日)による治療を 3 週間行い、治療前および 3 週後に Brief Psychiatric Rating Scale (以下 BPRS) , UKU side effect rating scale (以下 UKU) にて臨床評価を行った。BPRS スコアが 50%以上改善した例を治療反応者とした。遺伝子多型は PCR 法にて同定した。49 例において、TaqI A および-141C Ins/Del 遺伝子多型の組み合わせによる反応性の予測に際し Sensitivity:90.6%、Specificity:35.3%、Efficiency:71.4%、Positive Predictive Value (PPV):72.5%、			

Negative Predictive Value (NPV):66.7%の値を得た。偽陽性群での UKU スコアは他群よりも有意($p<0.05$)に高かった。一方、ドーパミン受容体占有率が飽和状態にあると考えられる高投与量群(プロムペリドール:12、18mg/日)を除く常用量の 30 例では、Sensitivity:94.7%、Specificity:54.5%、Efficiency:80.0%、PPV:78.3%、NPV:85.7%となり治療反応性の予測精度が向上した($p<0.005$)。

本研究では、治療効果を反応者、非反応者と 2 分した場合、A1 キャリアまたは deletion ノンキャリア群で反応者が有意に多いことが示された。この結果は 2 つのドーパミン D₂ 遺伝子多型の組み合わせで治療抵抗例のみならず治療反応例もある程度、予測可能であることが示唆された。更に常用量投与群に対象を絞った場合、統計学的により有意な差が得られた。したがって、特に常用量での治療反応性の予測に有用であることが示された。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究ではこれまで不明な点が多かった統合失調症における治療反応性の予測とドーパミン D₂ 受容体遺伝子多型との関連について検討され、選択的ドーパミン受容体遮断薬の常用量においては、ドーパミン D₂ 受容体遺伝子多型の組み合わせが治療反応の予測指標として十分臨床応用が可能であることが示唆された。この事実は将来の統合失調症の薬物療法において、このような遺伝学的指標が薬物反応性の個人差を予測するのに有用となり、治療前に抗精神病薬の種類や投与量の選択を行う上で重要な指標となるだろう。その研究成果は国際的に認められる高水準にあるものと判断される。

以上より、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備 考
- 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。