

氏 名 横 林 恵 理 子
授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博甲第 4206 号
学位授与の日付 平成22年 9月30日
学位授与の要件 医歯学総合研究科生体制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Association Study of Serine Racemase Gene with
Methamphetamine Psychosis
(セリンラセメースとメタンフェタミン精神病の関連解析)

論文審査委員 教授 阿部 康二 教授 千堂 年昭 准教授 浅沼 幹人

学位論文内容の要旨

メタンフェタミン精神病の増悪には、ドパミン作動性のシグナル伝達だけでなく、グルタミン作動性である NMDA 受容体を介したシグナル伝達も関与している。D-セリンは内在性の NMDA 受容体に対するコアゴニストであり、セリンラセメースによって L-セリンから変換されて合成される。我々は、セリンラセメースのプロモータ領域にあり、SRR の転写活性に影響することが証明されている 3 種の一塩基多型 (以下 SNP と略す) を含む rs224770、rs3760229、および rs408067 の各ハプロタイプを対象として遺伝学的調査を行った。対象には、225 人のメタンフェタミン精神病患者と、291 人のコントロールを用いた。結果として、各 SNP および、各 SNP からなるハプロタイプはいずれもメタンフェタミン精神病との明確な関連性は見られなかった。しかし、メタンフェタミン精神病の表現形との関連を見たところ、rs408067 においては、治療後の精神病状態に関する予後がより良く、多剤乱用もより少なかった。SRR の発現を減少させる SNP が、D-セリン濃度もしくは NMDA 受容体の活性を低下させたと考察した。

論文審査結果の要旨

本研究は、メタンフェタミン精神病の増悪に関連するグルタミン酸作動性NMDA受容体coagonistの遺伝子解析を行ったものである。内在性のNMDA受容体に対するcoagonistであるD-セリン合成酵素(セリンラセメース)のプロモータ領域にある3種の一塩基遺伝子多型(以下SNP)を含むrs224770、rs3760229、およびrs408067の各ハプロタイプをPCR-RFLP法を用いて正常対照者(291人)とメタンフェタミン精神病患者(225人)について遺伝学的比較検討を行ったところ、各SNPおよび各SNPからなるハプロタイプはいずれもメタンフェタミン精神病との明確な関連性は見られなかったが、同病の表現型との関連を検討したところ、rs408067においては治療後の精神病状態に関する予後が良く多剤乱用も少なかった。このことによりセリンラセメース遺伝子の発現を減少させる遺伝子多型が、D-セリン濃度あるいはNMDA受容体の活性を低下させる可能性があることが示唆された。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。