

# 向精神薬のターゲット部位の遺伝子解析 —セロトニントランスポーター遺伝子多型と パーソナリティおよび痛覚との関連研究—

*Genetic analysis of targets for psychotropic drugs*

*—Association among genetic polymorphism of serotonin reuptake transporter, personality, and pain threshold—*

岩橋和彦, 吉原英児, 青木 淳

麻布大学大学院環境保健学研究科

Kazuhiko Iwahashi, Eiji Yoshihara, Jun Aoki

Neurophysiology, Course of Environmental Health Science, Graduate School, Azabu University

**Abstract:** To estimate the genetic factors influencing individual differences in sensitivity to pain, we have examined the associations among serotonin reuptake transporter (5-HTT) 3' UTR gene polymorphism, sensitivity to pain and personality. After the procedures were fully explained and written informed consent was obtained, 5-HTT 3' UTR gene polymorphism was investigated by PCR-RFLP, and personality assessment was performed by means of Temperament and Character Inventory (TCI), and pain threshold by means of cold water and pressure stimulation tests in 181 healthy Japanese volunteers. Males with the T allele (T/T and T/G) showed a significantly lower Self-Transcendence (ST) 3 subdimension score than those without the T allele (G/G). Females with the T allele (T/T and T/G) showed significantly higher ST2 subdimension and ST dimension scores than those without the T allele (G/G). There was no significant relationship between 5-HTT 3'UTR gene polymorphism and pain sensitivity. As for pain sensitivity and TCI, there was low negative correlation between cold water stimulation in males and Novelty Seeking (NS) 4 subdimension and NS, and low positive correlation between cold water stimulation in females and Self-Directedness (SD) 4 subdimension and Cooperativeness (C) 5 subdimension, and between pressure stimulation in females and SD4. It is possible that 5-HTT 3'UTR gene polymorphism may affect the character dimension in the theory of Cloninger, however, 5-HTT 3'UTR gene polymorphism may not be related to the sense of pain, and that there is low correlation between pain and a part of the personality.

## 1. 目 的

セロトニン (5-HT) は中枢神経系の神経伝達物質として摂食行動や睡眠, 性行動, 認知などの生理機能に関与するほか, 気分障害や薬物依存, 統合失調症など精神科領域疾患の病態や攻撃性などの人格傾向への関与も指摘されている<sup>1)</sup>。さらに5-HTは末梢

では痛みを増強し, 中枢においては痛みを抑制する作用が報告されている<sup>2)</sup>。一方, 5-HTはシナプス前神経終末におけるセロトニントランスポーター (5-HTT) によって再取り込みされ, この調節が5-HT神経伝達を規定するための最も重要なファクターであることが知られている<sup>3)</sup>。

5-HTT 遺伝子は約38 kbpにわたり14個のエクソン

からなり、17q11.1-q12に位置する<sup>3)</sup>。5-HTT遺伝子の3'非翻訳領域(3'UTR)の多型(rs3813034)は第14エクソンの終止コドンより689塩基下流におけるグアニン(G)からチミン(T)への一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)である<sup>4)</sup>。この多型の重要性はまだ明らかにされていないが、異常なポリアデニル化がmRNAの安定と細胞質への移動の促進を抑制する可能性があると言われている<sup>5)</sup>。5-HTTによって5-HTの伝達が制御されていることから、5-HTT 3'UTR多型が人格要素や痛覚に関与している可能性がある。

現在、遺伝子とパーソナリティとの関連を検討するための方法の一つとして、TCI (Temperament and Character Inventory: 気質性格検査) が用いられている。TCIはCloningerらが1987年に開発した自己記入式質問紙Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ)<sup>6)</sup>を発展させたものである。Cloningerの理論における気質とは、遺伝性であり、主として幼年期に顕われ、認知記憶や習慣形成の際に前概念的バイアスを伴うものである。気質はi) 行動の触発(NS: 新奇性追求), ii) 維持(RD: 報酬依存), iii) 抑制(HA: 損害回避) およびiv) 固着(P: 固執)の4次元に分けられ、中枢神経内のドーパミン、セロトニン、ノルエピネフリンの分泌と代謝に依存していると想定されている。Cloningerの理論における性格とは、自己概念について洞察学習することによって、成人期に成熟し、自己の或いは社会の有効性に影響するものである。性格はi) 自立的個人(SD: 自己志向), ii) 人類社会の統合的部分(C: 協調) およびiii) 全体としての宇宙の統合的部分(ST: 自己超越)の3次元に分けられている。なお、TCIのP(固執)以外の6尺度は、さらにそれぞれ3~5の下位尺度を有している<sup>7)</sup>。

以上のように、5-HTT 3'UTR遺伝子多型と痛覚閾値、パーソナリティの3者が関連している可能性があり、この関連の解明は5-HTT 3'UTR遺伝子多型の、疼痛感受性個人差の原因や性格の遺伝要因の解明につながると期待される。また、日本人を対象とした5-HTT 3'UTR遺伝子多型(rs3813034)における関連研究が報告されていないことから、われわれは日本人健常者を対象に5-HTT 3'UTR遺伝子多型とパーソナリティ、5-HTT 3'UTR遺伝子多型と痛覚閾値、痛

覚閾値とパーソナリティとの関連について検討を行った。

## 2. 方法

所属施設における健康診断において心身ともに健康と認めると診断された健常者181人(男性115人、女性66人)を対象とした。平均年齢は男性が36.8 ± 13.0歳、女性が34.4 ± 12.5歳、全体が35.9 ± 12.9歳であった。これらの対象者に対し、東京都精神医学総合研究所の倫理委員会で承認を得た研究計画に従い、インフォームドコンセントを得て、口腔粘膜を採取し、痛覚閾値試験とTCIを行い、東京都精神医学総合研究所の情報管理者のもとで匿名化を行った。

ゲノムDNAは、フェノール・クロロホルム法により抽出・精製した。5-HTT 3'UTR遺伝子多型分析はBattersbyらの方法<sup>4)</sup>に従い、フォワードプライマー(HTT. PCR1); 5'-CCG CTT GAA TGC TGT GTA ACA CAC-3', リバースプライマー(HTT. PCR3); 5'-GTA CCC TTC CAA TAA TAA CCT CC-3'を用いてPCR法にて変異部分を含む741 bpの断片を増幅させた(94℃5分の初期変性後、変性94℃; 30秒、会合59℃; 45秒、伸長72℃; 45秒を30回繰り返した)。制限酵素断片長多型(RFLP)解析はPCR産物を制限酵素*Tru 1* Iで消化した。

パーソナリティの測定には自己記入式人格検査TCIの125項目短縮版を用い、該当項目に「はい」、「いいえ」で回答する2件法で測定した。

痛覚閾値の測定には冷水刺激および圧刺激試験を行った。冷水刺激試験では0℃の氷水に第2指(人差し指)と第3指(中指)をそれぞれ別々に第2関節まで浸し、痛みを感じ始めるまでの時間(秒)を測定して、その平均値を冷水刺激痛覚閾値とした。また、測定においては180秒をカットオフポイントとした。圧刺激試験では、机上に固定した指先にアルゴメーターを垂直に当てた際、痛みを感じた圧量(kg)を測定し、別々に測定した第2~5指(人差し指~小指)まで平均値を圧刺激痛覚閾値とした。

遺伝子多型と痛覚閾値およびパーソナリティの統計学的解析には分散分析またはPearsonの積率相関係数を用いた。痛覚刺激試験により得られたデータは75パーセンタイルまたは25パーセンタイルから四分位範囲の3倍以上離れている値を外れ値とした。な

お、冷水刺激疼痛閾値のうち感受性の特に低かった4データが外れ値に該当したため解析から除外した。なお、統計解析にはSPSS 12.0J for Windowsを用いた。

3. 結果と考察

Table 1に5-HTT 3'UTR 遺伝子多型の出現頻度を示した。性別によるG/Tの対立遺伝子の出現頻度に差はみられなかった ( $\chi^2(1) = 0.021, p = 0.886$ )。Kentらの報告によるとイギリス人はG対立遺伝子が43%でT対立遺伝子が57%<sup>5)</sup>であり、またBattersbyらの報告ではそれぞれ46%, 54%<sup>4)</sup>であり、日本人を対象にした今回の結果と大きく異なっており、人種間の違いによるものと考えられる。

遺伝子多型と痛覚閾値との関係は、遺伝子多型(T対立遺伝子の有無による2水準)と性別を独立変数、痛覚閾値を従属変数として二元配置分散分析を行った。遺伝子多型の2群間で痛覚閾値に有意差な差は認められなかった。なお、圧刺激痛覚閾値において性別の主効果が有意であり ( $F(1,177) = 31.441, p < 0.01$ )、これは痛覚閾値が女性に比べ男性の方が高いことを示している。

Table 1. Distribution of 3' UTR gene polymorphism of 5-HTT.

Type	Number (Frequency) of genotype or allele		
	Male	Female	Total
G/G	80 (69.6)	46 (69.7)	126 (69.6)
G/T	33 (28.7)	18 (27.3)	51 (28.2)
T/T	2 (1.7)	2 (3.0)	4 (2.2)
G	193 (83.9)	110 (83.3)	303 (83.7)
T	37 (16.1)	22 (16.7)	59 (16.3)

遺伝子多型とTCIとの関係に関しては、遺伝子多型(T対立遺伝子の有無による2水準)と性別を独立変数、TCIの7下位尺度を従属変数としてそれぞれ二元配置分散分析を行った。遺伝子多型と性別の交互作用がST(自己超越性総合点)で見られた ( $F(1,177) = 7.098, p < 0.01$ )。この変数において単純主効果(遺伝子多型または性別の各水準における効果)の検定を行ったところ女性においてG/G群に比べG/T + T/T群が有意に高かった ( $F(1,64) = 4.652, p < 0.05$ ) (Table 2)。TCIにおいて気質のHA(損害回避)次元はセロトニン分泌と代謝に依存していると想定されているが<sup>7)</sup>、Kumakiriらは5-HTT LPR(プロモーター領域の多型)とC(協調性)の尺度で関連が見られたと報告しており<sup>8)</sup>、我々の結果でもST(自己超越性)と5-HTT遺伝子多型との関連が見られたことにより、5-HTTが性格次元に影響を与えていることが示唆された。

さらに、有意な効果がみられたST(自己超越性総合点)を詳細に検討するためにSTの下位尺度別に分散分析を行った。その結果、STの下位尺度別の分散分析において交互作用がST2 {自己忘却 (vs.自己意識経験)}、ST3 {超個人的同一化 (vs.自己弁別)}で有意であった ( $F(1,177) = 5.632, p < 0.05$ ;  $F(1,177) = 6.609, p < 0.05$ )。これら2変数の単純主効果の検定を行ったところ女性ではST2 {自己忘却 (vs.自己意識経験)}がG/G群に比べG/T + T/T群で有意に高く ( $F(1,64) = 7.335, p < 0.01$ )、男性ではST3 {超個人的同一化 (vs.自己弁別)}がG/T + T/T群に比べG/G群で有意に高かった ( $F(1,113) = 8.014, p < 0.01$ ) (Table 3)。

Table 2. Mean values ( $\pm$ SD) for psychological dimensions measured with the TCI in subjects with different 5-HTT 3' UTR genotype.

Dimension*	Male		Female		Total	
	G/G	G/T + T/T	G/G	G/T + T/T	G/G	G/T + T/T
NS	9.36 $\pm$ 3.59	9.24 $\pm$ 4.14	9.12 $\pm$ 3.36	7.90 $\pm$ 3.68	9.27 $\pm$ 3.50	8.75 $\pm$ 4.00
HA	11.29 $\pm$ 4.79	11.26 $\pm$ 4.55	12.61 $\pm$ 4.22	12.4 $\pm$ 5.53	11.77 $\pm$ 4.62	11.68 $\pm$ 4.91
RD	9.98 $\pm$ 2.43	10.45 $\pm$ 2.55	10.76 $\pm$ 2.71	10.5 $\pm$ 2.84	10.26 $\pm$ 2.56	10.47 $\pm$ 2.63
P	2.88 $\pm$ 1.65	2.96 $\pm$ 1.67	2.28 $\pm$ 1.53	3.05 $\pm$ 1.79	2.66 $\pm$ 1.62	2.99 $\pm$ 1.70
SD	16.5 $\pm$ 5.31	17.27 $\pm$ 6.09	17.67 $\pm$ 4.93	17.4 $\pm$ 4.78	16.92 $\pm$ 5.18	17.32 $\pm$ 5.60
C	18.19 $\pm$ 3.60	18.34 $\pm$ 3.65	19.24 $\pm$ 2.78	19.45 $\pm$ 2.31	18.58 $\pm$ 3.35	18.74 $\pm$ 3.25
ST	5.23 $\pm$ 3.34	4.12 $\pm$ 2.20	4.00 $\pm$ 2.27#	5.45 $\pm$ 2.96#	4.79 $\pm$ 3.04	4.60 $\pm$ 2.56

\*NS: Novelty seeking; HA: Harm avoidance; RD: Reward dependence; P: Persistence; SD: Self-directedness; C: Cooperativeness; ST: Self-transcendence, #:  $P < 0.05$

Table 3. Mean values (± SD) for ST subdimensions measured with the TCI in subjects with different 5HTT 3' UTR genotypes.

ST sub-dimensions*	Male		Female		Total	
	G/G	G/T + T/T	G/G	G/T + T/T	G/G	G/T + T/T
ST1	1.45 ± 1.27	1.12 ± 1.16	1.15 ± 0.94	1.45 ± 1.39	1.34 ± 1.17	1.24 ± 1.25
ST2	1.98 ± 1.50	1.83 ± 0.98	1.26 ± 1.22#	2.15 ± 1.27#	1.72 ± 1.44	1.95 ± 1.10
ST3	1.80 ± 1.19#	1.17 ± 0.81#	1.60 ± 0.83	1.85 ± 0.93	1.72 ± 1.08	1.42 ± 0.91

ST1: Self-forgetful; ST2: Transpersonal identification; ST3: Spiritual acceptance, #: p < 0.01

Table 4. Pearson's correlation coefficients for pain threshold and TCI scores in healthy volunteers.

(sub) dimensions*	Male		Female		Total	
	cold pain	pressure pain	cold pain	pressure pain	cold pain	pressure pain
NS4	-0.22 #	-0.10	-0.13	0.04	-0.18 #	-0.02
NS	-0.22 #	-0.07	0.03	0.02	-0.12	-0.02
HA1	-0.17	-0.07	-0.11	-0.06	-0.16 #	-0.12
SD4	0.00	-0.09	0.25 #	0.27 #	0.06	-0.07
C5	0.15	0.13	0.25	-0.01	0.16 #	0.01

NS4: Disorderliness; NS: Novelty seeking; HA1: Anticipatory worry; SD4: Self-acceptance; C5: Pure-hearted principles\*, #: P<0.05

5-HTT 3'UTR 遺伝子多型において mRNA の発現や 5-HTT 機能への影響はまだ明らかにされておらず、本多型に機能的意義があるのかは今後明らかにしていくべき課題であろう。5-HTT 3'UTR 遺伝子多型と性格次元の ST（自己超越性）との間に関連が認められたが、本研究以外で TCI との関連研究は報告されていない。本多型における 5-HT の動態が不明であり、NEO-FFI や主要五因子性格検査などの他の人格検査との関連研究が報告されていないため、今後、他の人格検査も実施し比較検討していくことが重要である。ST（自己超越性）は他の性格次元との組合せにより統合失調症型やうつ病型などの性格にも関与するといわれている<sup>9)</sup>。性格の3次元を追加検討しさらに ST（自己超越性）と 5-HTT 遺伝子多型の関連性が有意に認められれば、この多型はマーカーとして有用である可能性があり精神科領域疾患の診断の一助となるのではないかと考えられる。

痛覚閾値とパーソナリティとの関連については、Pearson の積率相関係数を算出した。解析の結果、相関が有意だった変数のみを Table 4 に示した。男性群は冷水刺激痛覚閾値において NS4 {無秩序 (vs.組織化)} および NS (新奇性追求総合点) でそれぞれ相関が有意であり (r = -0.22, p < 0.05 ; r = -0.22,

p < 0.05), 女性群は冷水刺激痛覚閾値において SD4 (自己受容) および C5 {純粋な良心 (vs.利己主義)}, 圧刺激痛覚閾値において SD4 (自己受容) でそれぞれ相関が有意であった (r = 0.25, p < 0.05 ; r = 0.25, p < 0.05 ; r = 0.27, p < 0.05)。全体では冷水刺激痛覚閾値において NS4 {無秩序 (vs.組織化)}, HA1 {予期懸念・悲観 (vs.無抑制の楽観)} および C5 {純粋な良心 (vs.利己主義)} でそれぞれ相関が有意であった (r = -0.18, p < 0.05 ; r = -0.16, p < 0.05 ; r = 0.16, p < 0.05)。

痛覚閾値に関する調査では、圧刺激痛覚閾値における性別の主効果以外に、冷水および圧刺激痛覚閾値の両方で有意な差はみられなかった。圧刺激痛覚閾値における性別の主効果が有意であったが、本研究の結果から 5-HTT 3'UTR 遺伝子多型と痛覚閾値との関連性は低いと考えられる。また、5-HT と痛みの関連は 5-HT 受容体サブタイプについて調査されており、中枢では 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3 が鎮痛作用に関与していると言われているため<sup>2)</sup>、5-HTT だけでなく 5-HT 受容体の遺伝子多型における相互作用についても今後更なる検討を行う必要があろう。

痛覚閾値とパーソナリティの相関は、男性群の冷水刺激痛覚閾値において NS4 {無秩序 (vs.組織化)}

とNS（新奇性追求総合点）で負の低い相関（疼痛感受性が高い人は高得点傾向）が、女性群の冷水刺激痛覚閾値においてSD4（自己受容）とC5（純粋な良心（vs.利己主義））が、圧刺激痛覚閾値においてSD4（自己受容）で正の低い相関（疼痛感受性が高い人は低得点傾向）がみられた。これらから、痛覚閾値はTCIの一部の下位尺度（男性ではNS総合、NS4、女性ではSD4、C5）と低い相関を示す可能性が示された。したがって、男性において「衝動的、短気で規則を順守できない」ような性格の人、女性において「虚栄心が強く、利己主義」のような性格の人は痛みを感じやすいということが示唆された。しかしながら、全体的に相関の値が小さいことに留意しておく必要がある。なお、温熱および寒冷刺激における感覚閾値とTCIとの関連性についてYamaguchiらは、HA（損害回避）、RD（報酬依存）、P（固執）において負の相関があったと報告している<sup>10)</sup>。さらに、痛みの種類は異なるが頭痛との関連性も報告されており、片頭痛患者はHA（損害回避）とP（固執）の得点が高く、SD（自己志向）の得点が低いとMonginiらは述べている<sup>11)</sup>。痛みの種類により関連する性格特徴が異なる点を踏まえ、様々な痛み検査を用いて多角的に検討を行っていく必要がある。今回の調査では5-HTT 3'UTR 遺伝子多型の遺伝子型の違いによりTCIの各下位尺度に差があるかどうかのみを検討したが、下位尺度間の相関や年齢との関連、他の遺伝子多型との相互作用についてもさらに検討を進めていく必要があろう。

#### [謝辞]

本研究は、厚生労働科学研究費補助金「研究課題：遺伝子多型検査によるテーラーメイド疼痛治療法の開発（H17-ファーマコー001）」の助成を受け、また、一部日本私立学校振興・共済事業団の私学助成を受けて行いました。

#### 4. 要 約

我々はセロトニントランスポーター（5-HTT）3'非翻訳領域（3'UTR）遺伝子多型の影響、疼痛感受性個人差の原因、性格の遺伝要因を解明する一助として5-HTT 3'UTR 遺伝子多型と痛覚閾値およびパーソナリティとの3つの要因の関連性について調査検

討を行った。

181人の健常者を対象に、5-HTT 3'UTR 遺伝子多型の判定には制限酵素切断長多型解析法を用い、痛覚閾値に関しては冷水刺激試験および圧刺激試験を、パーソナリティの測定にはTCI（Temperament and Character Inventory）を行った。

遺伝子多型と痛覚閾値には関連がなかった。遺伝子多型とTCIの相関について、男性ではST3（超個人的同一化（vs.自己弁別））が遺伝子型G/G群で有意に高く、女性ではST（自己超越性総合点）およびST2（自己忘却（vs.自己意識経験））が遺伝子型G/T + T/T群で有意に高かった。痛覚閾値とTCIとの関係について、男性群で冷水刺激閾値とNS4（無秩序（vs.組織化））およびNS（新奇性追求）で負の相関、女性群で冷水刺激閾値とSD4（自己受容）、C5（純粋な良心（vs.利己主義））および圧刺激閾値とSD4（自己受容）で正の相関が認められた。本研究から5-HTT 3'UTR 遺伝子多型はCloningerの理論における性格次元に影響を与える可能性がある一方で、痛覚は5-HTT 3'UTR 遺伝子多型と関与せず、一方でパーソナリティの一部と相関関係にある可能性が示唆された。

#### 文 献

- 1) 中村雅之, 佐野輝, 分子精神医学 5: 72-74, 2005.
- 2) 仙波恵美子, 医学のあゆみ 195: 605-608, 2000.
- 3) 池田匡志, 阿部徳一郎, 他, 分子精神医学 3: 60-68, 2003.
- 4) Battersby S, Ogilvie AD, Blackwood DHR, et al, J Neurochem 72: 1384-1388, 1999.
- 5) Kent L, Doerry U, Hardy E, et al, Mol Psychiatry 7: 908-912, 2002.
- 6) 竹内美香, 吉野相英, 大野裕, 他, 精神科診断 3: 491-505, 1992.
- 7) 木島伸彦, 斎藤令衣, 竹内美香, 他, 精神科診断 7: 379-399, 1996.
- 8) Kumakiri C, Kodama K, Shimizu E, et al, Neurosci Lett 263: 205-207, 1999.
- 9) Cloninger CR, Svrakic DM, Psychiatry 60: 120-141, 1997.
- 10) Yamaguchi S, Suzuki Y, Tanaka S, et al, Kitasato Med J 34: 64-69, 2004.
- 11) Mongini F, Fassino S, Rota E, et al, J Headache Pain 6: 247-249, 2005.