

# 精神作用物質の依存性形成と副作用発現に 関する調査研究

*Study of dependence and side effects of psychotropic drug*

岩橋和彦, 吉原英児, 平田 強

麻布大学大学院環境保健学研究科

Kazuhiko Iwahashi, Eiji Yoshihara, Tsuyoshi Hirata

Graduate School of Environmental Health, Azabu University

**Abstract:** The relationship between nicotine metabolism of CYP2A6 and the smoking behavior in Japanese was investigated, and lymphocyte subsets expressed CD4, CD8, and CD56 were measured in schizophrenic patients. The CYP2A6 genotypes were determined by the PCR method. There was a significant difference in the frequency of the *CYP2A6\*4C* allele which is a whole deleted allele for the human CYP2A6 gene, between smokers and non-smokers. The frequency of the *CYP2A6\*4C* allele was higher in non-smokers than in smokers. In this study it was suggested that *CYP2A6\*4C* allele may prevent the carrier from smoking behavior. On the other hand, in measurement by the flow cytometry, patients group showed significantly lower CD8-expressed and CD56-expressed cells. No significant differences were observed for CD4-expressed cells and CD4/CD8 ratio in the patients and healthy groups, although the patients group showed higher CD4/CD8 ratio. These results indicated that immunological functions, such as virus infection cell removal, were falling since the rate of a killer T cells (CD8-expressed cells) and NK cells (CD56-expressed cells) are decreasing in the chronic schizophrenia.

## 目 的

現在臨床の場で使用されている精神科治療薬やアルコールや覚せい剤等をも含む向精神薬の約8割は肝臓のシトクロム p450 (CYP) によって代償されるといわれている<sup>1</sup>。そこで我々は精神神経薬理学的立場からこのCYPに着目し、向精神薬の代謝能と依存や副作用の脆弱性(出現しやすさ)との関連を遺伝子レベルで解析し将来的に期待されるオーダーメイド医療の先駆けとしたい。また、抗精神薬のターゲットとなる神経伝達物質やその受容体の個体差や精神症状の変化に伴う免疫機能の変化との関連につい

ても同時に心理学的手法も絡めて解析する。すなわち、個体の代謝能や神経伝達の特徴を遺伝子レベルで調べ、免疫学的考察も加えて、向精神薬への心身両面の反応の個体差を解析していく。今回は特にニコチンの依存(喫煙行動)とその代謝について<sup>1,2</sup>、ニコチン代謝酵素CYP2A6の遺伝子型との関連について、および統合失調症患者のリンパ球サブセット分析による免疫機能について<sup>3</sup>調査研究したので報告する。

## 方 法

本研究では向精神薬を服薬されている精神科領域

Table 1 Distribution of CYP2A6 genotypes and allele frequencies in current smokers and non-smokers

Alls	Current smokers (n=103)		Non-smokers (n=92)	
	No. of alleles	Frequency (%)	No. of alleles	Frequency (%)
CYP2A6*4C	23	11.2	45	22.3

Chi square calibration  $t < 0.05$ 

の患者さんを対象にする。

今回は喫煙者群と非喫煙者群において、麻布大学倫理委員会にて承認された同意書にもとずいて文章によるインフォームドコンセントを得られた対象者から採血してDNAを精製し、CYP2A6遺伝子多型を解析した<sup>1,2</sup>。また、統合失調症患者と対照健常者におけるCD4、CD8およびCD56発現リンパ球の割合をフローサイトメトリーにより調査した。

### 結果と考察

以下Table 1にしめすように喫煙者と比較して非喫煙者において\*4C遺伝子の出現頻度が有意に高かった。タバコのニコチンを代謝するのはCYP2A6である<sup>1,2</sup>。本研究ではニコチン依存症発症機序解明の一助として遺伝子多型および遺伝子の全欠損の有無を調べた。現在特に新たに見つかった酵素完全欠損を示す\*4遺伝子に着目し、喫煙行動との関連について症例を増やして解析中であるが、喫煙者と比較して非喫煙者において\*4C遺伝子の出現頻度が有意に高かった。現時点ではこの遺伝子が喫煙行動に影響している可能性がきわめて高い。すなわち、ニコチン代謝が弱いと予測される固体では、よりニコチン依存形成がなりにくいと予想される。

一方、Table 2に示すようにCD4、CD8、およびCD56を発現している末梢リンパ球の増減を調べ、統合失調症患者と対照健常者との間でその比較検討を行った結果、対照群に比べ患者群でCD8 ( $p = 0.034$ ) およびCD56 ( $p = 0.001$ ) 陽性リンパ球が有意に低値を示した。一方、CD4陽性リンパ球は両群で同様の値を示し、CD4陽性リンパ球とCD8陽性リンパ球の比 (CD4/CD8) は患者群で高値を示したが、有意な差ではなかった。

Table 2 Comparison of positive rate of CD 4, CD 8 and CD 56 expressed lymphocytes in the patients and controls

CD antigen	Patients	Controls
CD4	40.8 ± 8.0	40.7 ± 8.8
CD8	29.7 ± 6.7	35.3 ± 6.6*
CD56	15.2 ± 5.4	22.8 ± 5.9**

\* $p = 0.034$ , \*\* $p = 0.001$ 

### 要約

ニコチン依存形成 (喫煙行動) の要因解明の一助として、ニコチン代謝酵素CYP2A6の活性に影響する遺伝子を調べ、依存との関連を調べた結果、活性が欠損するといわれる\*4遺伝子がニコチン依存形成の負の要因である可能性が示された。また、慢性期の統合失調症においてはCD8陽性リンパ球 (キラーT細胞) とCD56陽性リンパ球 (NK細胞) の割合が減少していたため、ウイルス感染細胞除去などの免疫学的機能が低下している可能性が示された。

### 文献

- 1) Ariyoshi N, Takahashi Y, Miyamoto M et al. Structural characterization of a new variant of the CYP2A6 gene (CYP2A6\*1B) apparently diagnosed as heterozygotes of CYP2A6\*1A and CYP2A6\*4C. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 687-693.
- 2) Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction* 1991; 86: 1119-1127.
- 3) Sperner-Unterwieser B, Whitworth A, Kemmler G, et al. Tcell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naive first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 1999; 38: 61-70.