



### 3q29 欠失患者に見られる治療抵抗性統合失調症 ～患者4例のケースシリーズ～

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学・精神疾患病態解明学の尾崎紀夫特任教授、医学部附属病院ゲノム医療センターの久島周病院講師、精神科・親と子どもの心療科の名和佳弘特任助教らの研究グループは、染色体3q29領域のコピー数が通常の2コピーから1コピーに減るコピー数バリエーション(copy number variants: CNVs)※<sup>1</sup> (3q29 欠失)※<sup>2</sup>を持つ統合失調症(SCZ)患者4例を同定し、その臨床経過を検討しました。その結果、3q29欠失をもつ患者4例では、SCZの治療で一般的に使用される薬剤(抗精神病薬)では十分な効果が得られなかったことがわかりました(治療抵抗性統合失調症)※<sup>3</sup>。一般に治療抵抗性のSCZ患者ではクロザピンという薬剤が有効ですが、本剤を使用した2症例では、ともにクロザピンの治療により症状の改善が認められました。近年のゲノム研究から、精神疾患の強い発症リスクとなるゲノムバリエーション(ゲノムの個人差)が複数見つかっています。その1つである3q29欠失は、SCZ発症の最も強いリスクとなるバリエーションであることが知られています。一方で、これまで3q29欠失を有するSCZ患者を対象に、精神医学的な臨床特徴や経過、治療に対する反応を詳細に調べた研究はほとんどありませんでした。

尾崎紀夫特任教授らの研究グループは、これまでの先行研究で、SCZ患者を対象にアレイCGH法※<sup>4</sup>を用いてゲノム全体を対象にCNVsを解析し、SCZ患者4例に3q29欠失があることを同定しました。今回、患者4例の詳細な臨床経過を検討することで、3q29欠失を有するSCZ患者では、治療抵抗性が共通の特徴として認められること、治療薬としてクロザピンが有効であることを明らかにしました。本研究結果は、3q29欠失患者の治療法の確立や治療抵抗性SCZの病態解明に繋がることが期待されます。

なお、この研究は日本医療研究開発機構(AMED)脳科学研究戦略推進プログラム(精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト)の「統合失調症と自閉スペクトラム症の多階層情報の統合による病態解明」、脳科学研究戦略推進プログラム(発達障害・統合失調症等の克服に関する研究)の「統合失調症と自閉スペクトラム症のゲノム解析結果を活かした診断法・治療法開発」、革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトの「精神疾患のヒトゲノム変異を基盤とする神経回路・分子病態に関する研究」の支援を受けて行われました。また、本研究結果は「Psychiatry and Clinical Neurosciences」の電子版(2022年3月31日版)に掲載されました。

## ポイント

- 3q29 欠失を持つ SCZ 患者 4 例の詳細な精神医学的な表現型について報告しました。
- 4 例全ての患者で治療抵抗性 SCZ と診断され、治療抵抗性 SCZ の治療薬であるクロザピンが使用された 2 例ではともに効果を認めました。
- 本研究成果は、3q29 欠失患者の臨床的な治療法の確立と、治療抵抗性 SCZ の病態機序の解明および新規治療薬開発に繋がることが期待されます。

### 1. 背景

ゲノムコピー数バリエーション(CNVs)は、ゲノムバリエーションの 1 つであり、頻度の稀な CNVs には、精神疾患や神経発達症の発症リスクに関連するものがあります。その 1 つである 3q29 欠失は、統合失調症 (SCZ) 発症の最も強いリスクとなるバリエーション (オッズ比 40 以上) であること、知的能力障害 (ID)、自閉スペクトラム症 (ASD)、双極性障害 (BD) など他の精神疾患との関連も報告されていることが知られています。3q29 欠失によって影響を受ける領域には、約 22 の遺伝子が含まれます。その中でも *DLG1*、*PAK2*、*FBXO45* 遺伝子は、脳神経細胞のシナプス伝達において重要な役割を果たすことから、精神疾患や神経発達症の発症に関連し得る遺伝子として注目されています。一方で、一人一人の患者について、精神医学的な表現型やその継時的変化、治療反応性を十分に検討した研究はほとんどありませんでした。

### 2. 研究成果

これまでの先行研究で、アレイ CGH 法を用いて同定された 3q29 欠失を持つ SCZ 患者 4 例について、発達歴、家族歴、既往歴、精神症状、SCZ 発症年齢、入院回数と期間、治療歴 (抗精神病薬の投与量、治療反応性)、頭部 MRI 検査、脳波検査、認知機能検査、血液検査などを含む詳細な臨床情報を、後方視的に検討しました。

その結果として、4 例全ての SCZ 患者が高用量の抗精神病薬 (ドパミン D2 受容体拮抗薬) に対して治療抵抗性を示し、治療抵抗性 SCZ と診断されました。そのうちの 2 例 (患者 3、4) にはクロザピンによる治療が実施され、2 例ともに効果を認めました。これらの結果から、3q29 欠失を有する治療抵抗性 SCZ 患者の治療にクロザピンの早期導入が有効である可能性が示唆されました。

また、発達段階によって、ID、ASD、BD などに関連する多様な精神症状を示しました。患者 2 は、軽度～中等度の ID、患者 2、3 は聴覚過敏や限定された反復的な行動や興味のパターンを含む ASD 傾向を示しました。全例に高揚気分、易怒性、興奮、攻撃性などの躁症状が認められ、バルプロ酸ナトリウムなどの気分安定薬が必要となりました。頭部 MRI 検査では、小脳容積の減少や尾状核欠損等の脳の構造異常が 4 例で認められ、患者 1、3 の脳波検査でも異常所見が確認されました (光刺激時に認めるびまん性の棘徐波複合)。

### 3. 今後の展開

2021 年 10 月にアレイ CGH 法が本邦で保険適用となり、臨床現場で 3q29 欠失を調べることが可能になりました。それに伴い、今後 3q29 欠失を有する患者の報告が国内でも増えることが予想されますが、本ケースシリーズのような詳細な臨床経過記録をさらに蓄積していくことで、3q29 欠失を有する患者の詳しい臨床経過が明らかになり、エビデンスに基づいた治療法の確立に役立つこ

とが期待されます。さらに、今回の知見は 3q29 欠失と治療抵抗性統合失調症との関連性を示唆しており、3q29 欠失を起点としてどのようなメカニズムにより発症に至るかがわかることで、治療抵抗性 SCZ 全体の病態解明と新規治療薬開発に繋がることが期待されます。

#### 4. 用語説明

※1 コピー数バリエーション (copy number variants: CNVs) :

染色体上の特定の領域のゲノム DNA が、通常 2 コピーあるところ、1 コピー以下 (欠失)、あるいは 3 コピー以上 (重複) となっている現象をいう。CNVs の領域に含まれる遺伝子の発現や機能に影響が生じることがあり、一部の CNVs は疾患発症に関与する場合がある (病的 CNVs)。関与する疾患の代表例として、統合失調症や自閉スペクトラム症などの精神疾患がある。

※2 3q29 欠失 :

3 番染色体長腕(q)の 29 領域 (約 1.6 メガ塩基のサイズ) が、通常 2 コピーのところ 1 コピーに減少する変化を指す。この領域には約 22 個の遺伝子が含まれており、その一部は脳の発達に関わる重要な役割を持っている。本欠失によって、当該遺伝子のコピー数が減少することで、神経発達症や精神疾患に加え、先天性奇形を含めた身体疾患に関与すると考えられる。

※3 治療抵抗性統合失調症 :

2 種類以上の抗精神病薬を十分量 (クロルプロマジン換算で 600mg/日以上)、十分期間 (4 週間以上) 用いても症状が消退しない、あるいは副作用のために服薬継続が難しく、十分に改善しない統合失調症のこと。治療抵抗性統合失調症に対して唯一適応がある治療薬としてクロザピンがある。

※4 アレイ CGH 法 (array comparative genomic hybridization: aCGH) :

ゲノムコピー数バリエーション (CNVs) をゲノム全体で検出する方法。

#### 5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Psychiatry and Clinical Neurosciences

論文タイトル : Treatment-resistant schizophrenia in patients with 3q29 deletion: A case series of four patients

著者 : 名和 佳弘<sup>1</sup>、久島 周<sup>1,2</sup>、アレクシッチ ブランコ<sup>1</sup>、山本 真江里<sup>1</sup>、木村 宏之<sup>1</sup>、阪野 正大<sup>1,3</sup>、橋本 亮太<sup>4</sup>、尾崎 紀夫<sup>1,5</sup>

所属名 :

<sup>1</sup> 名古屋大学医学部附属病院 精神科・親と子どもの心療科

<sup>2</sup> 名古屋大学医学部附属病院 ゲノム医療センター

<sup>3</sup> 医療法人交正会 精治療病院 精神科・神経科

<sup>4</sup> 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部

<sup>5</sup> 名古屋大学 大学院医学系研究科 精神疾患病態解明学

DOI : 10.1111/pcn.13361

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Psy\\_220419en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Psy_220419en.pdf)