

## 研究・調査報告書

報告書番号 365	担当 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
<b>題名 (原題/訳)</b> Systematic analysis of glutamatergic neurotransmission genes in alcohol dependence and adolescent risky drinking behavior. アルコール依存および危険飲酒行動若年者におけるグルタミン酸系神経伝達遺伝子の体系的解析	
<b>執筆者</b> Schumann G, Johann M, Frank J, Preuss U et al.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b> Arch Gen Psychiatry. 2008 Jul;65(7):826-38.	
<b>キーワード</b> アルコール依存症 危険飲酒行動 グルタミン系神経伝達 SNP	
<b>要旨</b> <p>                     目的：                      複数の動物モデルではアルコール摂取行動においてグルタミン系神経伝達の関与が示唆されている。げっ歯類でアルコールの効果に影響を及ぼすことが知られているグルタミン系神経伝達遺伝子の変異が、人におけるアルコール依存症の形成に寄与しているかを検証する。                 </p> <p>                     方法：                      アルコール依存症と 10 のグルタミン酸関連遺伝子に關与する haplotype-tagging SNPs (single nucleotide polymorphisms)との関連解析を行った。これら遺伝子の機能的ドメインの resequencing により 204 の SNPs が同定された。アルコール依存成人、対照者、および若年者の 3 対グループ (trios) の二つの独立な抽出集団からの関連を解析した 21 の haplotype-tagging SNPs により 5%以上の頻度の haplotype の識別が可能であった。                      対象者は南ドイツの 4 つの大学医学部センターである。1337 人の患者と 1555 の対照者 (研究 1 : 患者 544 人、対照 553 人。研究 2 : 患者 793 人、対照 1002 人)。15 歳の若年者からなる 144 の 3 対グループ (trios) が危険飲酒行動に関して評価を受けた。多因子統計解析を用いて、次の因子の遺伝子プロフィールとアルコール依存症との関連を解析した。GLAST、N-methyl-D-aspartate レセプター・サブユニット NR1、NR2A、MGLUR5、MGLUR5、NNOS、PRKG2、CAMK4、P13K 調節サブユニット、および CREB。若年者の危険飲酒行動は transmission disequilibrium test (TDT) を用いた。                 </p> <p>                     結果：                      研究 1 では次のことが分かった。本研究で検証した遺伝子中では NR2A および MGLUR5 とがヒトのアルコール依存にもっとも大きな関連があり、それぞれのオッズ比 2.35、1.69 であった。研究 2 の再現解析では NR2A との関連は再確認できた (オッズ比 2.01) が、MGLUR5 との関連は認めなかった。研究 1 と 2 とを併合した解析では Cochran-Mantel-Haenszel test にてさらに有意な関連を NR2A で認めた (<math>p &lt; 0.001</math>)。NR2A はアルコール依存症の家族歴、アルコール依存の早期発症、成人における最大飲酒量、および若年における危険飲酒パターンと関連していた。                 </p> <p>                     結論：                      動物モデルを基にして、本研究で選択したグルタミン酸系遺伝子の中では、NR2A の変異がヒトのアルコール依存症ともっとも深い関連を認めた。                 </p>	