

# 行動依存症のバイオマーカーを発見

## —行動依存症の生理学的特徴の解明—

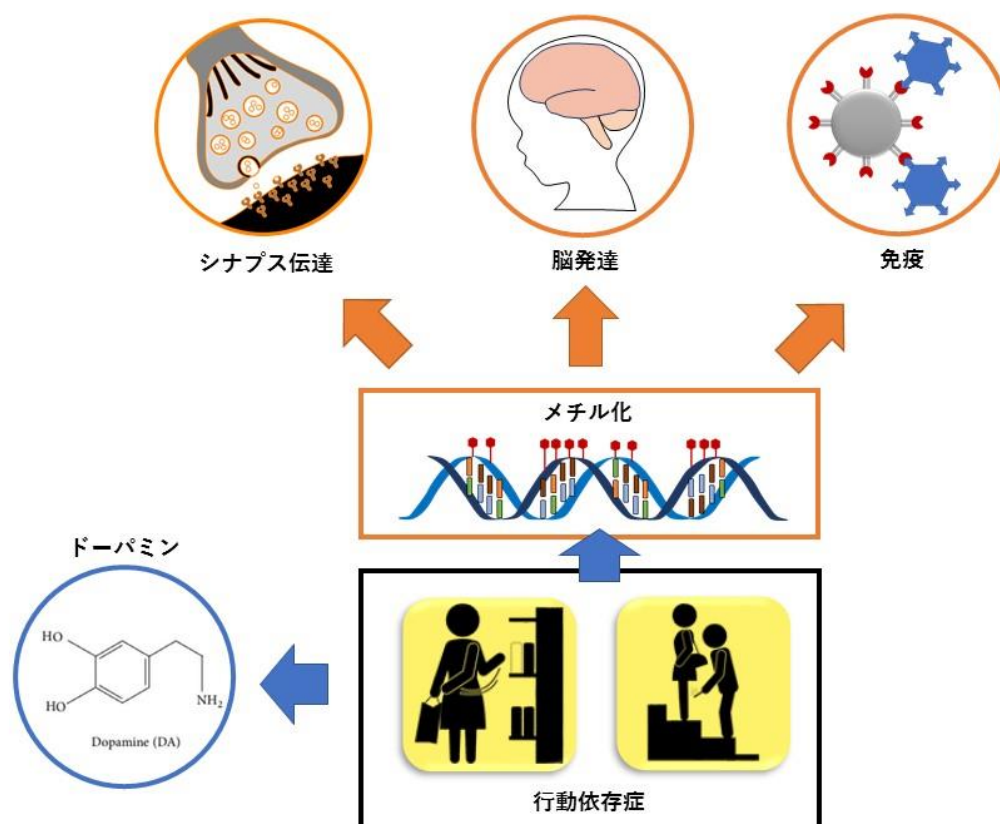
### 概要

京都大学大学院理学研究科 浅岡由衣 修士課程学生、同大学霊長類研究所 後藤幸織 准教授、特定医療法人共和会共和病院（愛知県大府市）元武俊 医師らの研究グループは、行動依存症患者のモノアミン物質と DNA メチル化状態が通常とは異なることを明らかにしました。

ギャンブルやインターネット・ゲームなど特定の行動に対する依存は、近年、行動依存症として社会的な注目を集めています。また、万引きなどの窃盗症、盗撮や痴漢などの性嗜好障害といった、犯罪と知りつつも繰り返し衝動的に行ってしまう行動も行動依存症であると考えられています。

本研究では、窃盗症と性嗜好障害の入院患者と健康な成人男女を対象に、血液中の、神経伝達に関連する物質であるモノアミンの測定と、血液細胞 DNA 上の遺伝子発現調節スイッチであるメチル化の状態を解析しました。その結果、行動依存症患者では、モノアミンのなかでもドーパミンに関連する物質が増加している一方、メチル化の状態は、神経細胞間のシナプス伝達や脳発達などの機能、および統合失調症・自閉症スペクトラム・知的障害・物質（薬物）依存症などの精神疾患に関連する遺伝子上で変化がみられました。これらの結果から、行動依存症には、ドーパミンによる神経伝達の変化や、薬物依存症を含むその他の精神疾患と関連するメカニズムが関わっていること、ならびに、これらの生理学的変化は、行動依存症を特定するバイオマーカーとなる可能性が示唆されます。

本成果は、2020年7月16日に Springer Nature の学術誌「Scientific Reports」に掲載されました。



## 1. 背景

行動依存症は、不利益な結果になると分かっているにもかかわらず、特定の行動への衝動が抑えられず、何度も繰り返す行動障害です。依存症はこれまで覚せい剤やアルコールなどの物質を対象とするものだと考えられてきましたが、近年では行動に対する依存が注目されています。日本は世界トップクラスのギャンブル大国であり、ギャンブル依存症の割合は、他国に比べて圧倒的に多いことが知られています。また、近年では、インターネット依存やゲーム障害など、既に深刻な社会問題となっており、2018年にはWHOが行動依存症を精神疾患であると認定し警鐘を鳴らすなど、病態解明が強く望まれています。

ギャンブル障害やインターネット依存・ゲーム障害などに加えて、万引きなどの窃盗症や、痴漢や盗撮といった性嗜好障害も、やってはいけないと知りつつも繰り返し衝動的に行ってしまう障害であり、行動依存症であると考えられています。しかし、行動依存症を特徴づけるような生理学的な知見は乏しく、これまで研究が進んできた物質に対する依存症との共通点・相違点も明らかになっていません。そのため、行動依存症の全貌を把握するために、さらなる研究が必要とされています。

## 2. 研究手法・成果

本研究は、窃盗症と性嗜好障害の入院患者ならびに健康な成人男女を対象に実験を行いました。

これまでの物質（薬物）依存症の研究から、神経伝達物質の1つであるドーパミンの変化が依存症において重要な役割を果たしていることが知られています。このことから、行動依存症でも、ドーパミンに何らかの変化があると考えられます。ドーパミンを含むモノアミンと言われる神経伝達物質は、血液を介して体中を循環していることから、本研究では、研究参加者から採血を行い、血液中のモノアミン量（濃度）を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）という手法を用いて解析しました。その結果、ドーパミンが体内で使用された後に生じる代謝産物であるホモバニリン酸が、行動依存症患者では健常者より多くなっていることが判明しました。この結果は、行動依存症患者ではドーパミンが体内でより多く使用されていることを示唆しており、物質（薬物）依存症から予想される結果と一致します。

次に、このような神経伝達物質の変化が、環境に応じて遺伝子発現を調整するメカニズムであるメチル化と関連している可能性を調べるため、血液細胞からDNAを取り出し、そのDNAの85万カ所のメチル化状態を、マイクロアレイを用いた全ゲノム網羅的解析法によって確認しました。その結果、186カ所で行動依存症患者と健常者との差が確認されましたが（図1）、モノアミンに関連する遺伝子上のメチル化では差がみられませんでした。しかし、遺伝子ネットワーク解析から、これらの186ヶ所のメチル化の変化がみられた遺伝子の多くは、神経細胞同士がつながって情報伝達をおこなうシナプスや脳の発達に関わるメカニズムと免疫に関わるものであることがわかりました（図2）。さらに遺伝子と疾患の相関解析から、メチル化の変化が見られた遺伝子には、統合失調症・自閉症スペクトラム・知的障害、ならびに様々な種類の薬物依存症とも関連のあるものが含まれることがわかりました。

これらの結果から、行動依存症では、神経細胞間のコミュニケーションメカニズムや脳発達のメカニズムの障害が関わっている可能性、ならびに、行動依存症にみられたこれらのメカニズムが、統合失調症・自閉症スペクトラム・薬物依存症に関わるメカニズムとも共通している可能性が示唆されます。

## 3. 波及効果、今後の予定

行動依存症は、社会的な問題として大変注目を集めている精神疾患ですが、その概念自体はまだ新しく、きちんとした定義がされていません。本研究で対象とした窃盗症や性嗜好障害も行動依存症として考えられ

ていますが、このような依存症に関する研究事例は国内外を問わず非常に少ないのが現状です。本研究ではこうした先行研究例の少ない行動依存症を対象に生理学的な特徴を解明する研究を行い、行動依存症の性質を明らかにしました。とりわけ、本研究で明らかになった特徴は、行動依存症のメカニズムの解明に貢献するだけでなく、バイオマーカーとして、行動依存症の予防と治療に役に立つと考えられます。

今後は、このような窃盗症と性嗜好障害で見られた特徴が、ギャンブル障害やインターネット依存、ゲーム障害などの他の行動依存症にも拡大できるのか、また、物質（薬物）依存症とも関連があるのかどうかを追求することを計画しています。

万引きや盗撮、痴漢などの犯罪行為は、多くの場合、精神疾患であると認知されず、治療の対象とはなっていません。しかし、本研究結果からは、その生理学的特徴が通常とは異なることが見出され、犯罪の抑止として適切な治療を行う重要性が示唆されます。

#### **4. 研究プロジェクトについて**

本研究は、京都大学霊長類研究所と特定医療法人共和会共和病院の依存症治療スタッフとの共同研究により実施されました。また本研究は、生存科学研究所、日本学術振興会科学研究費 19K22511 と、京都大学教育研究振興財団の支援を受けて行われました。利益相反はありません。

#### **<研究者のコメント>**

窃盗症や性嗜好障害による犯罪行為は、多くの場合精神疾患であると認知されず、治療の対象とはなっていません。行動依存症の生理学的特性を明らかにし、適切な治療を行うことで、犯罪の抑止と減少に貢献できると思われまます。

#### **<論文タイトルと著者>**

タイトル：Monoamine and Genome-wide DNA Methylation Investigation in Behavioral Addiction（行動依存症におけるモノアミンと全ゲノム網羅的 DNA メチル化解析）

著者：Yui Asaoka, Moojun Won, Tomonari Morita, Emi Ishikawa, & Yukiori Goto

掲載誌：Scientific Reports

DOI：https://doi.org/10.1038/s41598-020-68741-5

< 参考図表 >

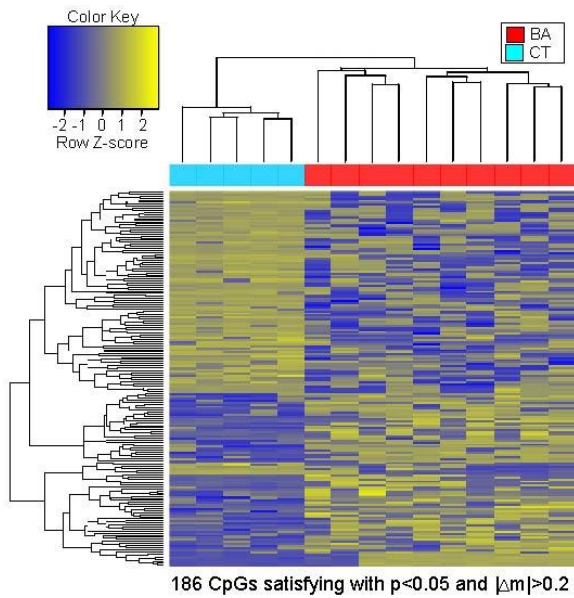


図1 行動依存症患者(BA)と健常者(CT)の間に見られるメチル化の差(黄色が高密度、青色が低密度)によってグルーピング化(クラスター)に分類されることを示した図

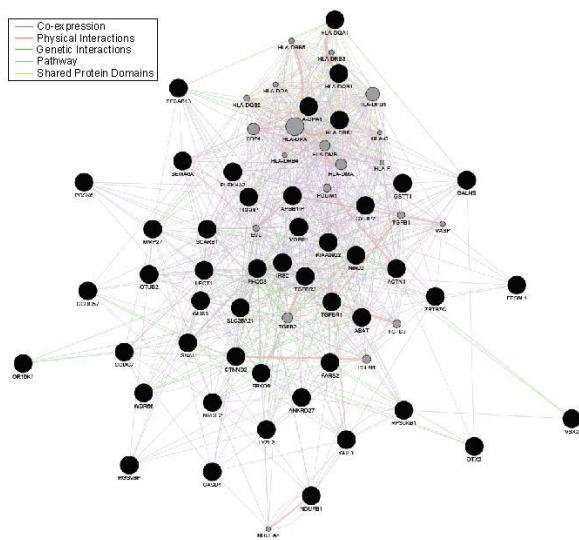


図2 行動依存症患者と健常者との間でメチル化の差がみられた遺伝子を元に行った遺伝子ネットワーク解析の結果(細胞内における遺伝子間相互作用を可視化した)図