

200400776 A

厚生労働科学研究研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

『ゲノム医学を活用した統合失調症及び  
気分障害に対する個別化治療法の開発』

平成17年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 染 矢 俊 幸

平成18(2006)年3月

## 目次

I.総括研究報告 .....	1
『ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発』 .....	2
染矢 俊幸	
II.分担研究報告 .....	7
1. 向精神薬の副作用に関する分子薬理遺伝学的研究 .....	8
染矢 俊幸	
2. 統合失調症における長期予後とドーパミン関連遺伝子多型の関係について .....	14
兼子 直	
3. Risperidone と Fluvoxamine の反応性と遺伝子多型 .....	17
尾崎 紀夫	
4. 抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究 .....	21
近藤 毅	
5. ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発 .....	25
山田 光彦	
III.研究成果の刊行に関する一覧表 .....	28
IV.研究成果の刊行物・別刷 .....	35

# I . 総括研究報告

ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発

主任研究者 染矢 俊幸 新潟大学教育研究院医歯学系 教授

研究要旨

精神科薬物療法は統合失調症、気分障害などの精神疾患の治療において重要な役割を担っているが、薬物の反応性には個人間に大きな差が存在し、各個人に適した薬剤選択・用量設定の目安となるような客観的指標はいまだ開発されていない。各向精神薬の薬理作用や疾患の治癒機転を解明するためには薬理ゲノム情報の解析がきわめて有用と思われるが、その蓄積は十分ではない。本研究は統合失調症及び気分障害の患者を対象として、薬物に対する反応性・副作用に関連した遺伝子多型を同定し、精神科医療における個別化治療の確立と画期的治療薬の開発を目指している。平成17年度は、新潟大学、弘前大学、名古屋大学、琉球大学、国立精神・神経センターの5施設が共同でサンプル収集・データ解析を行った。現在収集済みのサンプルは、risperidone 150、olanzapine 50、従来型抗精神病薬 400、fluvoxamine 250、paroxetine 100 であり、サンプル収集は順調に進行している。これまでに、抗精神病薬の反応性予測に dopamine D2 受容体の *TaqI* A および-141C *Ins/Del* 遺伝子多型、COMT 遺伝子多型、GSK3beta 遺伝子多型が有用である可能性、fluvoxamine(FLV)の消化器系副作用と 5-HT2A 受容体遺伝子多型、CYP2D6 遺伝子多型との関連、paroxetine の嘔気と 5HT2A、3B 受容体遺伝子多型との関連などについて有用な知見が蓄積されつつある。また抗うつ薬の奏効機転に関与する遺伝子の探索及びその機能解析についても成果が得られている。今後は向精神薬の副作用に着目し、さらに大規模なサンプル収集を行う予定である。

分担研究者氏名・所属機関名及び職名

染矢俊幸	新潟大学・教授
兼子直	弘前大学・教授
尾崎紀夫	名古屋大学・教授
近藤毅	琉球大学・教授
山田光彦	国立精神・神経センター 精神保健研究所・部長

合失調症及びうつ病における薬物の臨床効果・副作用の推移とゲノム情報との関連を検討し、統合失調症と気分障害の治療期間短縮、これらの疾患による労働生産性の低下・長期入院の減少・精神科病床数の削減・自殺数減少などを可能とする個別化治療の確立を目的とした。

B. 研究方法

抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究：染矢、兼子、尾崎、近藤が担当

①対象と臨床評価

非定型抗精神病薬内服中の統合失調症患者 250 例において、薬剤の投与前、投与後に臨床症状・副作用の評価を行った。

②遺伝子解析

抗精神病薬の代謝系および薬理効果を考慮し、候補遺伝子座位を同定した。

A. 研究目的

精神科薬物療法は統合失調症、気分障害などの精神疾患の治療において重要な役割を担っているが、薬物の反応性には個人間に大きな差が存在し、各個人に適した薬剤選択・用量設定の目安となるような客観的指標はいまだ開発されていない。この問題を解決するには各向精神薬の薬理作用や疾患の治癒機転に関連する薬理ゲノム情報の解析がきわめて有用と思われる。本研究では統

さらに、これまで収集した定型抗精神病薬サンプル 400 例についても解析を行った。

抗うつ薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究：染矢、尾崎、山田が担当

#### ①対象と臨床評価

大うつ病性障害患者約 250 例において SSRI (fluvoxamine 投与前、投与後に臨床症状・副作用の評価を行った。また paroxetine 内服中の患者 100 例を対象として副作用評価を行った。

#### ②遺伝子解析

SSRI の代謝系および薬理効果を考慮し、候補遺伝子座位を同定した。

抗うつ薬奏効機転関連分子の遺伝子多型の探索：山田が担当

これまでに網羅的に同定してきた抗うつ薬の奏効機転に関与する候補遺伝子の中で、最近、うつ病との密接な関係が報告されている神経新生に関与する遺伝子をレーザーキャプチャーマイクロダイセクション法、マイクロアレイ法により 2 次スクリーニングした。

#### (倫理面への配慮)

本研究は統合失調症および気分障害の患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者の遺伝的素因を研究するため、倫理的、社会的問題を招く可能性が考えられる。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第 1 号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、すでに各研究施設に設置されている遺伝子倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。また試料提供者への文書によるインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）を徹底した。

### C. 研究結果

#### 抗精神病薬

1) Olanzapine(OLZ)と prolactin(PRL)反応性、体重増加・糖脂質代謝との関連

統合失調症患者において、OLZ が惹起する PRL

変化、体重増加と血中 insulin および leptin 濃度との関連について検討を行った。その結果、OLZ が惹起する PRL 変化は、男性と比較して女性においてより顕著かつ持続的であった。また OLZ により著しい体重増加を来す症例では血中 insulin および leptin 濃度の顕著な上昇を示したが、空腹時血糖の変化は体重増加と関連がみられず、Insulin 抵抗性の増大の初期の指標としては、血清 insulin 濃度がより鋭敏である可能性が示唆された。

#### 2) Risperidone(RIS)の反応性に関する検討

Risperidone 内服中の統合失調症患者においては、血中濃度が 20 ng/ml 以下では nonresponse が、80 ng/ml 以上においては錐体外路性副作用による intolerance が明らかとなり、薬物動態により反応性が規定されることが判明した。一方、dopamine D2 受容体の *TaqA1* 遺伝子保有または *Del* 遺伝子非保有の症例で治療反応性および錐体外路性副作用スコアがともに高く、RIS 反応性と GSK3beta 遺伝子多型との間にも関連が認められた。こうした薬力学的因子が予測指標として有用である可能性が示唆された。

#### 3) 定型抗精神病薬の反応性に関する検討

定型抗精神病薬内服中の統合失調症患者を対象として、薬剤反応性と dopamine D2 受容体遺伝子の *TaqI A* および -141C *Ins/Del* 多型、COMT 遺伝子多型との関連について検討した。その結果、*TaqI A*、-141C *Ins/Del* 多型の組み合わせが反応性予測に有用であることが示唆された。また COMT 遺伝子多型の Met 遺伝子と治療抵抗性との間にも関連が認められた。

#### 4) 悪性症候群(NMS)発症と dopamine D2 受容体遺伝子多型との関連

統合失調症患者において、NMS 発症に及ぼす dopamine D2 受容体遺伝子の *TaqI A*、-141C *Ins/Del* 多型の影響について検討を行った。しかし NMS の発症と *TaqI A*、-141C *Ins/Del* 多型との間に関連は見出されなかった。

## 抗うつ薬

### 1) Fluvoxamine(FLV)の臨床効果・副作用に関する検討

FLVで治療中のうつ病患者において、消化器系副作用と5-HT<sub>2A</sub>、3A受容体遺伝子多型、CYP2D6遺伝子多型との関連について検討を行った。その結果、5-HT<sub>2A</sub>受容体遺伝子のA-1438G多型のGアレルをもつ群、CYP2D6遺伝子多型の代謝低下群はともに消化器系副作用の発現頻度が高く、この両者の組み合わせをもつ個体の副作用発現リスクは、代謝正常かつA/A遺伝子型の群と比較して約4倍であった。平成17年は、以上の結果についてNeuropsychopharmacology誌に発表した。一方、FLV治療反応性に対するVAMP2、DARPP-32、BDNF遺伝子の関与を検討したが、これらの遺伝子多型とFLVの治療反応性との間に関連は見出されなかった。

### 2) Paroxetine(PRX)の嘔気と5-HT<sub>3A</sub>および3B受容体遺伝子の関連

日本人患者を対象として、PRXの副作用である嘔気と5-HT<sub>2A</sub>、3A受容体遺伝子多型、CYP2D6遺伝子多型との関連について検討を行った。その結果、5-HT<sub>3B</sub>受容体遺伝子のTyr129Ser多型のTyrアレルを有する患者では嘔気の発現頻度が有意に高かった(P=0.014)。平成17年度は以上についてPharmacogenomics Journal誌に発表した。

### 3) 抗うつ薬の奏効機転に関与する遺伝子の探索及びその機能解析

抗うつ薬の奏効機転に関与する候補遺伝子(ADRG)の中で、神経新生に関与する遺伝子について絞込みを行った結果、複数の候補遺伝子を選別することに成功した。これらの候補遺伝子の多型を、SSRIの代謝系、薬理作用を考慮したターゲット遺伝子の解析に加え同定していくことにより、統合失調症及び気分障害に対する個別化医療の実現に寄与するものと考えられた。

## D. 考察

### 1) 達成度について

現在収集済みのサンプルは、risperidone 150、

olanzapine 50、従来型抗精神病薬 400、fluvoxamine 250、paroxetine 100であり、サンプル収集は順調に進行している。

平成18年度は、非定型抗精神病薬と肥満、糖脂質代謝異常との関連、抗うつ薬と消化器症状などの副作用との関連に着目し、薬物の臨床効果と副作用およびQOLの推移とゲノム情報との関連を検討する予定である。

### 2) 研究成果の学術的意義について

現在、様々な臨床分野においてゲノムと薬剤の臨床効果・副作用との関連を明らかにしようとする試み、すなわち薬理ゲノム学的アプローチが行われている。我々はこれまで向精神薬の薬理ゲノム学的研究により、薬物血中濃度を規定する代謝活性に著しい個体差、人種差があることを明らかにしてきたが、新規向精神薬においては、国内外を問わず薬物動態について十分な知見が得られていない。一方、向精神薬の反応性にかかわる他の因子として、薬物作用部位に関連する分子の遺伝子多型が考えられるが、我々の研究も含めたこれまでの報告では、決定的な結果を導き出すまでには至っていない。これらの理由として、過去の研究においては研究計画に不備があること、従来の候補遺伝子が向精神薬の既知の薬理作用をもとに決定されていたことなどが考えられる。

本研究では、過去の共同研究の問題点を検討し、収集サンプル数の増加、候補遺伝子の体系化により各薬剤の臨床効果・副作用と各種受容体遺伝子多型との間に関連を検索する。さらに抗うつ薬の消化器系副作用、抗精神病薬の耐糖能異常や肥満といった副作用に重点を置き、より大規模なサンプリングを行う予定である。

さらに薬物反応性と遺伝情報との関連を蓄積し、データベースの整備を行うことにより、薬理作用の解明や疾患の治癒機転の解明につながり、創薬シーズの創出も期待される。また日本人のDNAサンプルは人種混合によるバイアスが小さいため、母集団人口を大きくとることが可能であり、わが国の医療水準はきわめて高い。このため欧米と比較して薬剤反応性関連遺伝子の検出に

において非常に有利であるといえる。また本研究班はこれまで、国内はもちろん世界的にもこの分野における成果を報告してきた専門的グループから構成されており、当該領域において最も成果が期待される班構成といえる。

### 3) 研究成果の行政的意義について

厚生労働省施策である「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）」のなかでは「こころの健康づくり」を目標に設定しており、この中ではストレスの低減、睡眠の確保及び自殺者の減少について具体的に目標が設定されている。ストレスの多い社会では感情障害、特にうつ病の患者数が極めて増加してきており、自殺者の多くが本疾患に罹患していた可能性が示唆されている。これまでの成果について、厚生労働省委託費班研究「感情障害の治療ガイドラインを用いた臨床実証的研究」研究報告会で発表してきた。

またわが国では新規抗精神病薬オランザピン、クエチアピンが惹起する耐糖能異常により死亡例が認められたことから、糖尿病患者においてはこれらの薬剤が使用禁忌となっており、薬剤選択の上で大きな障害となっているが、こうした副作用の発現機序、遺伝的要因については国内外を問わず明らかにされていない。

本研究では向精神薬の副作用に注目し、非定型抗精神病薬が惹起する肥満・糖脂質代謝異常、抗うつ薬の副作用である消化器症状に関する遺伝的背景因子の獲得を目標としており、臨床上有益な遺伝子マーカーの獲得によって、個々の症例に即した効果的で副作用反応の少ない薬物選択、投与量の調節が可能となり、無駄のない、速やかな薬物治療が実現可能となることが期待される。その結果、自殺率の減少などの社会的損失の軽減、入院・罹病期間短縮などの精神科医療における大きな問題を解決すると同時に、新たな創薬シーズを創出することも期待される。

### 4) その他特記すべき事項について

非常に有病率の高い感情障害及び統合失調症に対して、薬物治療の個別化を目指す本研究は社会的な期待も高い。ゲノム医学を活用することに

より、モノアミン仮説などの既存の作業仮説から独立した新規候補分子を探索し、それを個別化医療開発に結びつけることで、新規の医薬品開発の基盤となる成果が蓄積されることが期待される。わが国の製薬企業において精神疾患に関連した挑戦的な薬剤の開発・研究は行われていないが、本研究で得られた成果は創薬シーズの創出に非常に有用であるため、21世紀の医療産業において新たな地位を確立できる。

## E. 結論

本研究の成果により、向精神薬の臨床効果および副作用のゲノムレベルでの機序の解明、ならびに治療反応性に関連した遺伝子多型の発見と新しい診断法・治療法の開発のための基盤的知識の獲得が期待できる。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 国内

口頭発表

35件

原著論文による発表

0件

それ以外（レビュー等）の発表

26件

そのうち主なもの

論文発表

近藤毅, 佐久本昇. 統合失調症の薬物療法の展望  
—薬理遺伝学の応用可能性—. 精神科治療学  
20, 19-26. 2005.

学会発表

染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司: シンポジウム:  
精神疾患に対するテーラーメイド薬物治療.  
第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.

### 海外

口頭発表

17件

原著論文による発表

32件

それ以外（レビュー等）の発表

1件

そのうち主なもの

論文発表

Suzuki Y, Sawamura K, **Someya T**: Polymorphisms in 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene and cytochrome P4502D6 gene synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology* (in press: epub ahead of print, 2005).

Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Inoue Y, **Someya T**: The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine. *Pharmacogenomics J* (in press).

Yasui-Furukori N, Inoue Y, **Kaneko S**, Otani K: Determination of fluvoxamine and its metabolite fluvoxamino acid by liquid-liquid extraction and column-switching high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* Feb 7; 37(1): 121-125, 2005.

Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshiya Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, **Ozaki N** Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9: 77-81, 2006.

Nakagami T, Yasui-Furukori N, Saito M, Mihara K, De Vries R, **Kondo T**, **Kaneko S**. Thioridazine inhibits risperidone metabolism: a clinically relevant drug interaction. *J Clin Psychopharmacol.* 25, 89-91, 2005.

Yamada M, **Yamada M**, Higuchi T Antidepressant-elicited changes in gene expression, Remodeling of neuronal circuits as a new hypothesis for drug efficacy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29:999-1009, 2005.

学会発表

**Someya T**: Special lecture: Clinical pharmacogenetic research in Japan. 2005 Meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, 2005.

知的財産権の出願・取得状況（予定も含む。）

特許取得           なし

実用新案登録       なし

その他               なし



## Ⅱ. 分担研究報告

向精神薬の副作用に関する分子薬理遺伝学的研究

分担研究者 染矢 俊幸 新潟大学教育研究院医歯学系 教授

研究要旨

平成 17 年度は以下の研究成果が得られた。

FLV で治療中のうつ病患者 100 名において、FLV が惹起する消化器系副作用とセロトニン(5-HT)2A 受容体遺伝子の A-1438G 多型、および CYP2D6 遺伝子多型との関連について検討を行い、A-1438G 多型の G アレルをもつ群、CYP2D6 遺伝子多型の代謝低下群はともに消化器系副作用の発現頻度が高く、この両者の組み合わせをもつ個体の副作用発現リスクは、代謝正常かつ A/A 遺伝子型の群と比較して約 4 倍であることが明らかとなった。

PRX 内服中の日本人患者 78 名において、PRX の副作用である嘔気と、5-HT3A 受容体遺伝子の Pro16Ser 多型および C195T 多型、5-HT3B 受容体遺伝子の Tyr129Ser 多型との関連を検討した結果、5-HT3B 受容体遺伝子 Tyr129Ser 多型の Tyr アレルを有する患者では嘔気の発現頻度が有意に高く、Tyr129Ser 多型が PRX によって惹起される嘔気に影響を及ぼす可能性が示唆された。

統合失調症患者 35 名において、OLZ が惹起する血清 PRL 濃度変化、肥満と血清 insulin、leptin 濃度との関連について検討を行った。PRL 変化は、女性において顕著かつ持続的であり、著しい体重増加を来した症例では血中 insulin、leptin 濃度の顕著な上昇が認められた。Insulin 抵抗性の増大の初期の指標として、血清 insulin 濃度が空腹時血糖よりも鋭敏である可能性が示唆された。

統合失調症患者 116 名において、NMS 発症に及ぼす dopamine D2 受容体の TaqI A、-141C Ins/Del 遺伝子多型の影響について検討した。しかし、これらの多型と NMS 発症との間に関連は見出されなかった。

A. 研究目的

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)による治療において、30～40%の患者に嘔気、下痢などの消化器系副作用が出現し、SSRI治療中断の最大の原因と報告されている。これらの副作用はセロトニン(5-HT)2A受容体や5-HT3受容体を介して出現すると考えられており、近年これらの受容体遺伝子にいくつかの遺伝子多型が同定されているが、その関連についてはほとんど検討されていない。

一方、新規抗精神病薬においては錐体外路症状などの副作用の頻度が少ない半面、体重増加、耐糖能異常などの副作用の危険性が高い。向精神薬の臨床効果・副作用には、薬物動態や、薬剤の作用部位である受容体への結合親和性、受容体占有率などが関与しているといわれており、こうした

受容体発現を規定する遺伝子の多型が薬物の結合親和性、受容体占有率に影響を与えている可能性が示唆されている。

平成17年度は、SSRIである fluvoxamine、paroxetineの消化器系副作用と5-HT遺伝子多型との関連を検討するとともに、新規抗精神病薬 olanzapine服用中の統合失調症患者において、体重増加、耐糖能異常、高prolactin血症などの副作用の経時的変化について検討した。

B. 研究方法

抗うつ薬

Fluvoxamine(FLV)の副作用に関する検討

FLVで治療中のうつ病患者100名において、初診時にFLV 25mg/日にて治療開始、開始時、1週、2週目、その後は2週間毎にHAMD・副作用の評価

を行った。HAMDの改善率が40%未満の場合はFLVを50、100、150、最大200 mgまで段階的に増量した。副作用と5-HT<sub>2A</sub>、3A受容体遺伝子多型、CYP2D6遺伝子多型との関連について検討を行った。

#### Paroxetine(PRX)の嘔気と5-HT<sub>3A</sub>および3B受容体遺伝子の関連

日本人患者78名に対してPRXを投与し、PRX開始前、PRXの1日用量が10、20、30、40 mgにおける副作用を評価した。副作用と5-HT<sub>2A</sub>、3A受容体遺伝子多型、CYP2D6遺伝子多型との関連について検討を行った。

#### 抗精神病薬

#### Olanzapine(OLZ)が血清 prolactin(PRL)濃度、糖脂質代謝に及ぼす影響

統合失調症患者 35 名(平均年齢 27.4±10.3 歳)において、OLZ を 5mg ないし 10mg にて開始し、身長、体重、Body Mass Index (BMI)、空腹時血糖 (FBS)、血清 insulin 濃度、血清 leptin 濃度、血清 PRL 濃度を OLZ 開始時 (0 週)、開始後 3 週、8 週時に測定した。これらのデータをもとに以下の考察を行った。

①OLZ が惹起する血清 PRL 濃度の経時的推移

②肥満と血清insulin、leptin濃度との関連

#### 悪性症候群(NMS)発症と dopamine D<sub>2</sub> 受容体遺伝子多型との関連

統合失調症患者 116 名(NMS 群 29 名、対照群 87 名)において、NMS 発症に及ぼす dopamine D<sub>2</sub> 受容体遺伝子の *TaqI* A、-141C *Ins/Del* 多型の影響について検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会にて承認を受けており、対象はあらかじめ本研究の目的について十分に説明を受け、書面で同意の得られた者のみとした。

#### C. 研究結果

5-HT<sub>2A</sub>受容体遺伝子のA-1438G多型のGアレルをもつ群、CYP2D6遺伝子多型の代謝低下群はともに消化器系副作用の発現頻度が高く、この両

者の組み合わせをもつ個体の副作用発現リスクは、代謝正常かつA/A遺伝子型の群と比較して約4倍であった。平成17年度はこの結果について *Neuropsychopharmacology*誌に発表した。

PRXの副作用である嘔気と、5-HT<sub>3A</sub>受容体遺伝子のPro16Ser多型およびC195T多型、5-HT<sub>3B</sub>受容体遺伝子のTyr129Ser多型との関連を検討し、5-HT<sub>3B</sub>受容体遺伝子Tyr129Ser多型のTyrアレルを有する患者では嘔気の発現頻度が有意に高かった。平成17年度は以上について *Pharmacogenomics Journal*誌に発表した。

未治療群の男性患者の血清 PRL 濃度は、OLZ 開始前と比較して 3 週時で有意な上昇が認められた。一方 8 週時には 3 週目よりも減少傾向が認められた。未治療群の女性患者の血清 PRL 濃度は、OLZ 開始前と比較して 3 週時、8 週時いずれも有意な上昇を示した。さらに女性では特に未成年者において PRL 上昇がより顕著であった。未治療群においては OLZ 開始後 8 週時までに 6 kg/m<sup>2</sup>以上の BMI 上昇を来した症例が 2 名認められた。これらの症例では体重増加に伴い、血中 insulin および leptin 濃度の顕著な上昇が認められた。一方、FBS には明らかな変化はみられなかった。

統合失調症患者におけるNMSの発症と*TaqI* A、-141C *Ins/Del*多型との間に関連は見出されなかった。

#### D. 考察

FLVが惹起する消化器系副作用には、5-HT<sub>2A</sub>受容体遺伝子のA-1438G多型のGアレル、CYP2D6遺伝子多型の代謝低下群がともに関連しており、副作用発現予測においては両者の組み合わせがより有用であると考えられた。

またPRXによって惹起される嘔気には5-HT<sub>3B</sub>受容体遺伝子のTyr129Ser多型が影響を及ぼす可能性が示唆された。

OLZ が惹起する PRL 変化は、未治療の女性の統合失調症患者においては、OLZ が惹起する PRL 上昇が顕著に出現する可能性があり、十分に注意

すべきである。また、OLZ による体重増加に伴う insulin 抵抗性の増大の初期の指標としては、FBS よりも血清 insulin 濃度がより鋭敏である可能性が示唆された。

NMSの発症と *TaqI* A、-141C *Ins/Del*多型との間に関連が見出されなかった原因としては、サンプルサイズが小さいこと、NMSの診断の内訳で Definite NMSの症例が少なかったことが考えられる。今後は他のdopamine D2、D3遺伝子多型、5-HT遺伝子多型、CYP2D6遺伝子多型などとNMS発症との関連について検討を行う予定である。

#### E. 結論

SSRIの系消化器副作用発現の予測における5-HT受容体遺伝子多型、CYP2D6遺伝子多型が有用である可能性が示唆された。

OLZにより顕著な体重増加を呈した症例における耐糖能脆弱性関連遺伝子の検索が重要であると考えられる。

NMS発症と薬力学的因子との関連についてはいまだ不明な点があり、今後さらなる検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Watanabe Y, Fukui N, Muratake T, Kaneko N, **Someya T**: No association of *EGF* polymorphism with schizophrenia in a Japanese population. *Neuroreport* 16(4): 403-405, 2005.

Muratake T, Fukui N, Kaneko N, Amagane H, **Someya T**: Linkage disequilibrium in aquaporin 4 gene and association study with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 59(5): 595-598, 2005.

Suzuki Y, Sawamura K, **Someya T**: Polymorphisms in 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene and cytochrome P4502D6 gene synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese

depressed patients. *Neuropsychopharmacology* (in press: epub ahead of print, 2005).

Fukui N, Muratake T, Kaneko N, Amagane H, **Someya T**: Supportive evidence for neureglin 1 as a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett* (in press: epub ahead of print, 2005).

Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Inoue Y, **Someya T**: The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine. *Pharmacogenomics J* (in press).

Watanabe Y, Muratake T, Kaneko N, Nunokawa A, **Someya T**: No association between the brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophrenia Res* (in press).

Watanabe Y, Muratake T, Kaneko N, Fukui N, Nara Y, **Someya T**: No association between the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter polymorphisms and schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatry Res* (in press).

Reist C, Albers LJ, Marder SR, Williams-Jones B, Wu JC, Mee S, Shimoda K, **Someya T**, Ozdemir V: A candidate pathway strategy for integration of pharmacogenomic components of variability in antipsychotic treatment outcomes: a focus on aripiprazole. *Curr Pharmacogenomics* 3: 305-317, 2005.

染矢俊幸, 下田和孝, 渡部雄一郎(編): そこが知りたい 精神科薬物療法Q&A. 星和書店, 東京, 2005.

染矢俊幸, 高橋誠: 診断と分類. 統合失調症の治療(佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編). 朝倉書店, 東京, (印刷中).

川嶋義章, 染矢俊幸: 薬物療法と遺伝子多型. チーム医療のための最新精神医学ハンドブック(大野裕編). 弘文堂, 東京, (印刷中).

大塚道人, 澤村一司, 染矢俊幸: Risperidoneの液剤はその錠剤と比較して鎮静効果が高いか? *臨床精神薬理* 8(1): 92-93, 2005.

- 鈴木雄太郎, 福井直樹, 染矢俊幸: 遺伝子多型と抗うつ薬の治療反応性および副作用. カレントセラピー 23(1): 73-77, 2005.
- 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 卒後臨床研修で習得すべき精神科薬物療法. 精神科臨床サービス 5(1): 82-86, 2005.
- 新藤雅延, 澤村一司, 染矢俊幸: Serotonin dopamine antagonist (SDA)は耐糖能にどの程度影響を与えるか? 臨床精神薬理 8(2): 203-204, 2005.
- 渡部雄一郎, 染矢俊幸: 治療薬開発の現状と見通し. こころの科学 120: 36-41, 2005.
- 高橋誠, 染矢俊幸: 精神科臨床における薬物療法. 精神科臨床サービス 5(2): 196-200, 2005.
- 長谷川直哉, 澤村一司, 染矢俊幸: 難治性のうつ病に対して抗うつ薬と非定型抗精神病薬の併用は有効か? 臨床精神薬理 8(6): 951-952, 2005.
- 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 非定型抗精神病薬は高齢者に用いた場合に致死率を上昇させるか? 臨床精神薬理 8(10): 1577-1578, 2005.
- 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬の相互作用. 薬局 56(10): 2731-2737, 2005.
- 澤村一司, 染矢俊幸: テーラーメイド治療への薬理遺伝学研究の現状の到達度. 月刊精神科 7(5): 409-412, 2005.
- 坂井美和子, 渡部雄一郎, 染矢俊幸: Risperidoneは低体温を起こすか? 臨床精神薬理 8(12): 1965-1966, 2005.
- 福井直樹, 染矢俊幸: 精神疾患のファルマコジェネティクス. 総合臨床 54(12): 3023-3028, 2005.
- 北村秀明, 中山温信, 塩入俊樹, 染矢俊幸: 病的多飲水と水中毒. 精神科治療学 20(増): 337-339, 2005.
- 染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗: うつ病の診断と治療について -最近の薬理遺伝学の進歩より-. 栃木精神医学 25: 4-11, 2005.
- 横山裕一, 渡部雄一郎, 染矢俊幸: 非定型精神病薬は強迫症状を惹起するか? 臨床精神薬理 (印刷中).
- 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 抗精神病薬による注目すべき有害事象 -非定型抗精神病薬を中心に-. 臨床精神薬理 9(3): 423-429, 2006.
- 福井直樹, 染矢俊幸: 抗うつ薬血中濃度の今日的意義. 臨床精神薬理 (印刷中).
- 熊田智, 澤村一司, 染矢俊幸: Quetiapineの初回用量とその後の増量はどのように設定すべきか? 臨床精神薬理 (印刷中).
- 鈴木雄太郎, 澤村一司, 染矢俊幸: うつ病及び統合失調症の薬物治療反応性に関する分子薬理遺伝学的研究. 精神神経学雑誌 (印刷中).
- 福井直樹, 染矢俊幸: アリピプラゾールの薬物相互作用. 臨床精神医学 (印刷中).

## 2. 学会発表

- Someya T:** Special lecture: Clinical pharmacogenetic research in Japan. 2005 Meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, 2005.
- Nawa H, Tohmi M, Tsuda N, Watanabe Y, **Someya T**, Mizuno M: Perinatal perturbation of inflammatory cytokine activities results in distinct cognitive/behavioral impairments in rodents: implication in psychiatric diseases of neurodevelopmental origin. 10th International Congress on Schizophrenia Research, Savannah, 2005.
- Someya T**, Suzuki Y, Sawamura K: Symposium I: Pharmacogenetic and pharmacogenomic research evolution in Asian and pacific rim countries: Pharmacogenetic research on SSRI response and side effects. 12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics, Kyoto, 2005.
- Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, **Someya T**: Effects of dosage and CYP2D6 mutated allele on plasma concentration and adverse events of paroxetine. 12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics, Kyoto, 2005.

- Suzuki Y, Sawamura K, Someya T: Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. 12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics, Kyoto, 2005.
- Fukui N, Suzuki Y, Sugai T, Sawamura K, Someya T: Search for genetic factors predisposing patients to neuroleptic malignant syndrome. 12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics, Kyoto, 2005.
- Sawamura K, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Someya T: The pharmacogenetic study on clinical response and adverse effect of olanzapine in patients with schizophrenia. 12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics, Kyoto, 2005.
- 染矢俊幸: 特別講演: うつ病の診断と治療について -最近の薬理遺伝学の進歩より-. 平成17年度栃木県精神医学会, 宇都宮, 2005.
- 鈴木雄太郎, 澤村一司, 染矢俊幸: シンポジウム: うつ病及び統合失調症の薬物治療反応性に関する分子薬理遺伝学的研究, 第101回日本精神神経学会, さいたま, 2005.
- 染矢俊幸: 臨床薬理遺伝学の向精神薬治療への応用と提言. 第4回臨床精神神経薬理学セミナー, 東京, 2005.
- 渡部雄一郎, 福井直樹, 金子尚史, 村竹辰之, 染矢俊幸: サイトカイン・神経栄養因子の遺伝子多型と統合失調症との関連研究. 第5回新潟ゲノム医学研究会, 新潟, 2005.
- 渡部雄一郎, 福井直樹, 村竹辰之, 金子尚史, 染矢俊幸: 上皮成長因子(EGF)の機能的一塩基多型と統合失調症との関連研究. 第27回日本生物学的精神医学会, 大阪, 2005.
- 福井直樹, 天金秀樹, 村竹辰之, 金子尚史, 渡部雄一郎, 染矢俊幸: XBP1遺伝子と統合失調症の関連研究. 第27回日本生物学的精神医学会, 大阪, 2005.
- 染矢俊幸, 鈴木雄太郎: 抗うつ薬の臨床効果・副作用に関する薬理ゲノム研究. 平成17年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費研究報告会, 福岡, 2005.
- 那波宏之, 岩倉百合子, 水野誠, 津田法子, 鄭英君, 渡部雄一郎, 染矢俊幸: シンポジウム: 統合失調症の分子病態: Neurotrophic activity of EGF and IL-1 on dopaminergic neurons and later cognitive abnormalities. 第48回日本神経化学会, 福岡, 2005.
- 高橋誠, 日比望, 渡部雄一郎, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 氏家寛, 朝田隆, 下田和孝, 西川徹, 那波宏之, 染矢俊幸: 遺伝子発現プロファイル解析による統合失調症診断の可能性を求めて. 第25回日本精神科診断学会, 新潟, 2005.
- 染矢俊幸: 臨床薬理遺伝学の向精神薬治療への応用と提言. 第5回臨床精神神経薬理学セミナー, 東京, 2005.
- 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 染矢俊幸: 神経遮断薬悪性症候群とドーパミンD2受容体遺伝子多型の関連. 第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.
- 澤村一司, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 染矢俊幸: 統合失調症患者におけるOlanzapineの体重増加・糖脂質代謝に及ぼす影響について. 第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.
- 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 抗精神病薬による体重・BMI変化に関する研究. 第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.
- 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 染矢俊幸: セロトニン受容体及びcytochrome P4502D6 遺伝子多型の組合せによるfluvoxamineの副作用予測. 第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.
- 染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司: シンポジウム: 精神疾患に対するテーラーメイド薬物治療. 第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.
- 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 渡

邊純蔵, 染矢俊幸: セロトニン2A受容体及び cytochrome P450 2D6遺伝子多型の組み合わせは fluvoxamine の副作用出現を予測する. 第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.

須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 井上義政, 染矢俊幸: パロキセチン(PRX)により生じる吐き気とセロトニン(5-HT)3Aおよび3B受容体遺伝子の関連. 第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.

福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 抗精神病薬による体重増加に関する研究. 第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.

澤村一司, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 染矢俊幸: 統合失調症患者における olanzapine と体重増加・糖脂質代謝との関連. 第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.

澤村一司, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬の臨床効果・副作用に関する包括的薬理ゲノム研究. 第38回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 2005.

鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 染矢俊幸: うつ病の薬物治療反応性に関する分子薬理遺伝学的研究. 平成17年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費研究報告会, 東京, 2005.

澤村一司, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 統合失調症に及ぼす olanzapine の臨床効果・副作用の検討. 第7回新潟抗精神病薬研究会, 新潟, 2005.

染矢俊幸: これからの精神医療を考える -ゲノム医学への期待をこめて-. 平成17年度全国自治体病院協議会精神科特別部会 院長, 医長および看護部合同研修会, 長岡, 2005.

染矢俊幸: 精神疾患のファーマコジェネティクス. 統合失調症学術講演会, 札幌, 2005.

H. 知的財産権の出願・取得状況(予定も含む。)

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

統合失調症における長期予後とドーパミン関連遺伝子多型の関係について

分担研究者 兼子 直 弘前大学医学部 教授

研究要旨

統合失調症の治療には抗精神病薬の投与が必須とされているが、約 20-30%の症例は治療に抵抗性を示す。本研究では長期経過を観察した慢性期の統合失調症患者において、抗精神病薬に対する難治化遺伝子の検索を行い、難治化の予測可能性について検討した。ドーパミン D2 受容体(Taq1A, -141C Ins/Del, Ser311Cys)および D3 受容体 (Ser9Gly)、D4 受容体 (T-521C) およびカテコール-O-メチル転換酵素 (COMT) (Val105Met) の遺伝子多型解析を行った。治療抵抗性と年齢、罹病期間には相関がなかったが、薬物投与量に有意な相関が認められた。Taq1A, -141C Ins/Del, Ser311Cys では遺伝子型と治療抵抗性に有意な相関を認めず、D3 および D4 受容体遺伝子多型にも相関は見られなかった。一方、COMT 遺伝子多型では有意な相関が認められた ( $p<0.001$ )。上記の遺伝子多型および基本情報を独立変数にし、BPRS スコアおよび Brenner の治療反応性尺度を従属変数とし多重回帰を行った場合にも COMT 遺伝子多型にのみ有意な相関が認められた ( $p<0.05$ )。以上より、慢性経過の統合失調症患者における薬物治療反応性を予測する上で、今回検討したドーパミン関連遺伝子多型の解析のうち COMT 遺伝子多型に有意な相関が認められた。これは COMT 遺伝子多型が健常人や統合失調症患者の認知機能に関連することが影響しているかもしれない。

A. 研究目的

統合失調症の治療には抗精神病薬の投与が必須とされているが、約20-30%の症例は治療に抵抗性を示す。われわれは、急性期の統合失調症患者において、ドーパミン受容体遮断薬を中心とした定型抗精神病薬に対する治療反応性は、Taq1 A および-141C Ins/Del dopamine D<sub>2</sub>受容体遺伝子多型におけるA1 遺伝子 (+) の群で陽性症状の改善率が高く (Suzuki et al., 2000)、Del 遺伝子 (-) 群で不安・抑うつ症状の改善率が高いことを示した (Suzuki et al., 2001)。また、上記の組み合わせにおいてA1 遺伝子 (-) /Del 遺伝子 (+) の diprotype群のみが際立って治療抵抗性を示すことを明らかにした (Kondo et al., 2003)。そこで、本研究では長期経過を観察した慢性期の統合失調症患者において、ドーパミン関連遺伝子多型の検索を行い、難治化の予測可能性について検討した。

B. 研究方法

本研究に対し書面にて同意の得られた発病10年以上の統合失調症患者224名 (男性142名:女性82名) を対象とした。対象の年齢および罹病期間の平均±SDは51±12才、25±12年であり薬物投与量 (CP等価換算) の平均±SD (範囲) は855±622 (0-3250) mg/dayであった。全対象がDSM-IVの統合失調症の診断基準を満たしていた。平均全対象から5 mlの採血を行い、DNAを抽出した。ドーパミンD2受容体(DRD2)(Taq1A, -141C Ins/Del, Ser311Cys) および DRD3 (Ser9Gly)、DRD4 (C-521T) およびカテコールアミンメチルトランスフェラーゼ (COMT) (Val158Met) の遺伝子多型解析を行った。遺伝子解析にはPCR-RFLP法およびAssays-by-Design™ SNP genotyping system (Applied Biosystems)によるTaqMan assayを使用した。治療抵抗性はBPRSスコアおよびBrennerの治療反応性尺度を用いた。統計解析にはSSPSを用い、単回帰、ANOVAおよび重回帰分析を行った。



$P < 0.05$ を統計学的有意とした。本研究のプロトコルは三省合同のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき作成され、弘前大学医学部倫理委員会にて承認を得ている。

### C. 研究結果

BPRSスコアおよび治療反応性と年齢、罹病期間には相関がなかったが、薬物投与量に有意な正の相関が認められた。Taq1A ( $r=0.018$ , ns)、-141C Ins/Del ( $r=0.066$ , ns)、Ser311Cys ( $r=-0.006$ , ns)、DRD3 ( $r=0.074$ , ns)およびDRD4遺伝子多型 ( $r=0.076$ , ns)とBPRSスコアとの間に相関はなかった。また、Taq1A ( $r=-0.037$ , ns)、-141C Ins/Del ( $r=0.025$ , ns)、Ser311Cys ( $r=-0.003$ , ns)、DRD3 ( $r=0.092$ , ns)およびDRD4遺伝子多型 ( $r=0.048$ , ns)と治療反応性尺度との間にも相関はなかった。Taq1Aおよび-141C Ins/Del多型の組み合わせた4群にも関連は得られなかった。COMT遺伝子多型はBPRSスコアでも ( $r=0.182$ ,  $p < 0.01$ ) 治療反応性尺度でも ( $r=0.159$ ,  $p < 0.01$ ) 有意な相関が認められ、Met遺伝子を持つ方が治療抵抗性を示した。上記の遺伝子多型および基本情報を独立変数にし、BPRSスコア ( $\beta=0.184$ ,  $p < 0.01$ ) およびBrennerの治療反応性尺度 ( $\beta=0.160$ ,  $p < 0.05$ ) を従属変数とし、多重回帰を行った場合にもCOMT遺伝子多型にのみ有意な相関が認められた。一方、重相関係数はBPRSスコア ( $R=0.222$ , ns)でも治療反応性尺度 ( $R=0.200$ , ns)でも有意な相関を得るには至らなかった。

### D. 考察

COMTはドーパミンやノルアドレナリンのようなカテコール系化合物を不活性化する酵素であり、ドーパミン系の代謝には極めて重要な役割をもっている。その酵素活性に変化を及ぼすCOMT遺伝子の研究はさまざまな精神疾患や行動・人格特性との関連研究が報告されている。本研究において慢性経過の統合失調症患者における薬物治療反応性を予測する上で、ドーパミン関連遺伝子多型のうちCOMT遺伝子多型に有意な

相関が認められ、Met遺伝子を持つ症例が治療抵抗性を示した。この結果はInadaら (2003) の予備的研究でCOMT遺伝子多型と治療抵抗性について報告したものと一致する。本研究の結果は低COMT活性を示すMet遺伝子が高い攻撃性や前頭葉前部の皮質の高機能を示すことに関連しているかもしれない。今後、モノアミン酸化酵素 (MAO) と本研究で用いたVal158Metとの組み合わせでドーパミン代謝の個人差をさらに正確に予測することが可能となり、治療抵抗性予測の強力なツールになる可能性が示唆された。一方、本研究で示された通り、COMT遺伝子多型のみで薬物治療反応性を完全に予測することは容易でなく、家庭環境、社会支援状況を踏まえた包括的解析が必要であると考えられた。

### E. 結論

血液脳関門遺伝子MDR1の多型は抗精神病薬の薬効に関与する可能性が示された。今後は、脳内薬物濃度を規定する因子も薬効予測に必要である。

### F. 健康危険情報

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Furukori H, Kaneko S: Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 25: 527-532, 2005.

Nakagami T, Yasui-Furukori N, Saito M, Tateishi T, Kaneko S: Effect of verapamil on pharmacokinetics and pharmacodynamics of risperidone: in vivo evidence of involvement of P-glycoprotein in risperidone disposition. *Clin Pharmacol Ther.* Jul; 78(1): 43-51, 2005.

Yasui-Furukori N, Inoue Y, Kaneko S, Otani K: Determination of fluvoxamine and its metabolite fluvoxaminic acid by liquid-liquid extraction and

column-switching high-performance liquid chromatography. J Pharm Biomed Anal. Feb 7; 37(1): 121-125, 2005.

## 2. 学会発表

古郡規雄, 岩島久美子, 斉藤まなぶ, 金田絢子, 中神卓, 兼子直: 統合失調症における長期予後とドーパミン関連遺伝子多型の関係について. 第15回日本臨床精神神経薬理学会年会, 東京, 2005.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む。)

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

Risperidone と Fluvoxamine の反応性と遺伝子多型

分担研究者 尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

研究要旨

1)統合失調症患者(102名)を対象として risperidone (RIS) 単剤によって 8 週間の治療反応性を PANSS によって確認し、RIS 治療反応性に対する AKT1,GSK3 $\beta$  および D1,D5 受容体遺伝子の関与を検討した。

2)大うつ病患者(106名)を対象として fluvoxamine(FLV)単剤によって 8 週間の治療反応性を構造化ハミルトン評価尺度によって確認し、FLV 治療反応性に対する VAMP2, DARPP-32, BDNF 遺伝子の関与を検討した。1),2)の結果、GSK3 $\beta$  の遺伝子多型と RIS 反応性との関連が抽出された。その他の遺伝子多型と RIS 反応性、FLV 反応性とは関連が見られなかった。今後は他の候補遺伝子を用い、サンプルサイズを拡大した検討が必要と考える。

A. 研究目的

Risperidone (RIS) などの抗精神病薬や fluvoxamine(FLV)などの抗うつ薬を投与する際、その至適薬用量、効果・副作用発現には個人により差異があり、これらを予測できる生物学的あるいは症候的なマーカーは未だ明らかにされていない。一方、ゲノム医学の進展から個人々の遺伝的差異の指標である一塩基置換多型 (SNPs) をはじめとする遺伝子多型を用いて個人々に最適の治療を事前に予測できるいわゆるテーラーメイド医療の臨床実用が期待されている。

RISはドーパミンD2受容体とセロトニン5-HT2A受容体への高い親和性を有し、我々はDRD2のdiplotypeが治療反応性を予測する因子の可能性を報告した。しかし、RISはD2, 5-HT2A受容体以外にも、例えばD2以外の他のDA受容体をはじめ多くの受容体に親和性を持つことも知られており、それらも同様にRIS反応性に対する候補遺伝子と考えることが出来る。さらに、近年のD2受容体の細胞内伝達系に関する薬理的検討によれば、D2受容体を介した行動や神経発達にAKT1,GSK3 $\beta$ が重要な働きを有することが報告されている。

SSRIであるFLVは、5-HTtransporter阻害作用を

有し、これまでの薬理遺伝学検討も5-HT系を主体に検討されてきた。近年、抗うつ薬が多様な分子に対する効果を有することが判明している。Vesicle associated membrane protein 2 (VAMP2) mRNAの発現増加が抗うつ薬の長期投与により生じる。Dopamine-and cAMP-regulated phosphoprotein, 32kDa (DARPP-32)は、多様な神経伝達物質の活性をそのリン酸化を介して統合しているが、慢性のSSRI投与によりDARPP-32のリン酸化が生じる。さらに、抗うつ薬は最終的にBrain-derived neurotrophic factor (BDNF)遺伝子を活性化させることも報告されている。

以上を鑑みて、1)AKT1,GSK3 $\beta$  およびD1受容体 (DRD1)、D5受容体(DRD5)遺伝子多型とRIS反応性、2) VAMP2, DARPP-32, BDNF遺伝子多型とFLV反応性を検討した。

B. 研究方法

1) RIS反応性と遺伝子多型

102人の患者（75人の統合失調症患者、27人の統合失調症様障害）を対象とした。対象は本研究をはじめのあたり、新規に抗精神病薬としてRISによる治療を受ける新規群と、従来型の抗精神病薬の多剤治療からRIS単剤に切り替えた

切り替え群に分けられた。8週間RIS単剤投与を行い、投与前後で陽性陰性症状評価尺度(PANSS)の改善率を求めた。

## 2) FLV反応性と遺伝子多型

対象は大うつ病性障害と診断された患者106名である。これらの患者全てに対しフルボキサミンを投与し、SIGH-Dを用いて0週、8週の臨床評価を行った。治療反応群を、① 8週後のSIGH-Dが50%以上改善している、および ②8週後のSIGH-Dが7点以下の2通りの定義で検討した。

・診断はすべてDSM-IVに基づき行った。

・関連解析はallele、genotype、haplotype-wiseで行い、haplotypeはEMアルゴリズムを用いて推定した。

・GenotypingにはPCR-RFLP法、TaqMan法、direct sequencing法を用いた。

・本研究は三省合同のゲノム研究に関する倫理指針に則った名古屋大学倫理審査委員会の承認を得ており、対象者には本研究に関して十分な説明を行い、文書にて同意を取得した。

## C. 研究結果

### 1) RIS反応性と遺伝子多型

GSK3 $\beta$ の3'領域にあるSNPとPANSS改善率との有意な関連を得た(寄与率( $R^2$  決定係数)=7.2%)。しかし、他の遺伝子多型については有意な関連を認めなかった。

### 2) FLV反応性と遺伝子多型

いずれの遺伝子多型ともFLV反応性は関連が認められなかった。

## D. 考察

## E. 結論

今回の研究で、GSK3 $\beta$ の遺伝子多型とRIS反応性との関連が抽出された。最近、マウスのprefrontal cortexと線条体で、RISを含む抗精神病薬で処理するとGSK3 $\beta$ タンパクとリン酸化レベルが減少することが報告され、興味もたれている。ただし、本遺伝子多型は機能的多型とは考えられず、今後、本多型とLDにある機能的多型の探索

が必須である。

さらに、今後は他の候補遺伝子を用いて、サンプルサイズを拡大した検討が必要と考える。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ohgake S, Hashimoto K, Shimizu E, Koizumi H, Okamura N, Koike K, Matsuzawa D, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Shirayama Y, Iyo M Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis. *Addict Biol* 10 (2); 145-148, 2005.

Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N No association of GSK3beta gene (GSK3B) with Japanese schizophrenia. *Am J Med Genet B (Neuropsychiatr Genet)* 134B; 90-92, 2005.

Hashimoto T, Hashimoto K, Matsuzawa D, Shimizu E, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M A functional glutathione S-transferase P1 gene polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am J Med Genet B (Neuropsychiatr Genet)* 135B; 5-9, 2005.

Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ujike H, Ozaki N Association Analysis of Chromosome 5 GABA(A) Receptor Cluster in Japanese Schizophrenia Patients. *Biol Psychiatry* 58 (6): 440-445, 2005.

Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders. *J Neural Transm*, 112: 303-307, 2005.