

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18年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 染 矢 俊 幸

平成19(2007)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. 向精神薬の臨床効果・副作用に関する分子薬理遺伝学的研究	8
染矢 俊幸	
2. 非定型抗精神病薬の副作用に関する薬理遺伝学的研究	13
兼子 直	
3. 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	17
尾崎 紀夫	
4. 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	21
山田 光彦	
III.研究成果の刊行に関する一覧表	24
IV.研究成果の刊行物・別刷	29

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。本研究では、統合失調症及び気分障害の患者を対象として、薬物の反応性・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おり、平成 18 年度は以下の有用な知見が得られた。

(1)未治療の統合失調症患者 164 名を対象とした新規抗精神病薬の臨床効果に関する検討で、risperidone、olanzapine の臨床効果と DRD2 Taq I 多型の A1 アレルとの間に関連が見出され、risperidone の臨床効果と AKT1-SNP5 遺伝子が関連することが示された。

(2)うつ病患者 103 名を対象とした Fluvoxamine (FLV) の臨床効果に関する検討で、FLV の至適血中濃度の存在が見出された。

(3)うつ病患者 85 名を対象とした FLV の代謝に関する検討で、FLV 血中濃度には、FLV 低用量時は CYP2D6、高用量時は MDR1 C3435T 多型の影響が大きいことが示された。

平成 18 年度の目標サンプル数はそれぞれ、抗精神病薬、抗うつ薬とも約 200 であったが、これはほぼ達成されており、多施設研究で共通の臨床パラメーターをもったサンプル収集が順調にすすんでいる。平成 19 年度は、更に大規模なサンプル収集を行い、薬物反応性に関連する遺伝的要因の包括的解析を行う予定である。

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
山田光彦	国立精神・神経センター 精神保健研究所・部長

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、尾崎が担当

①対象と臨床評価

新規抗精神病薬内服中の統合失調症患者約 400 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。

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 300 例において SSRI である 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 150 例を対象として副作用評価を行った。

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療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

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

平成 18 年度は、嗅球摘出 (OB) ラットを用い、イミプラミン慢性投与による行動変化に伴う脳内遺伝子発現プロファイルを比較検討することにより、抗うつ薬の作用機序に関与する遺伝子の探索を行った。

(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)の臨床効果とDRD2遺伝子多型との関連

未治療の統合失調症患者43名に対してOLZ単剤療法を行い、DRD2受容体のTaql多型のA1アレルをもつ群では、A1アレルをもたない群と比較してBPRS改善率が有意に高いことが示唆された。

2)Risperidone(RIS)反応性の薬理遺伝学

121例の未治療統合失調症患者において、RIS反応性を予測しうる因子の線形多重回帰分析による検討を行った。その結果、AKT1-SNP5が説明変数として抽出された。

抗うつ薬

1)Fluvoxamine(FLV)血中濃度と臨床効果との関連

うつ病患者103名を対象として、FLV血中濃度と臨床効果との関連について検討を行った。FLV血中濃度32.2 ng/mlが寛解と非寛解を分ける最も有効な濃度であり、FLV血中濃度が194.9 ng/mlまでに全寛解者の95%が寛解に至るという結果が得られた。

2)CYP2D6遺伝子多型がFLV血中濃度に及ぼす影響

うつ病患者23名において、CYP2D6遺伝子型とFLV血中濃度との関連について検討を行った。CYP2D6変異アレルを持つ個体ではFLV増量による血中濃度変化がより大きく、低用量でこのアレルの影響がより顕著であった。

3)MDR1遺伝子多型がFLV血中濃度に与える影響

非喫煙者 62 例を対象として、MDR1 遺伝子のC3435T多型がFLV血中濃度に与える影響を分析した。FLV用量が200mg/日の群でのみ、C3435T多型がFLV血中濃度に有意な影響を与えており、高用量でこの多型の影響がより顕著であった。

D. 考察

1) 達成度について

現在収集済みのサンプルは、risperidone 300、olanzapine 70、perospirone 20、従来型抗精神病薬400、fluvoxamine 300、paroxetine 150である。平成18年度は抗精神病薬190、抗うつ薬200サンプルが新たに追加され、目標サンプル数はほぼ達成された。また、抗精神病薬、抗うつ薬いずれについても有用な知見が得られつつある。平成19年度は研究最終年度であり、さらに大規模なサンプル収集を行い、これまで得られたデータをもとに包括的な解析を行う。

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方法の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とともに、抗うつ薬の消化器系副作用、抗精神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っている。

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、新規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。

これまでに獲得したサンプルは目標数をほぼ達成しており、すでに有用な知見が得られつつある。今後サンプル数を加え、包括的解析を行うことにより、向精神薬の臨床効果及び副作用における遺伝的背景因子の獲得が期待できる。

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

36件

原著論文による発表

0件

それ以外（レビュー等）の発表

19件

そのうち主なもの

論文発表

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. 108(6): 633-641, 2006.

学会発表

<第28回日本生物学的精神医学会 2006.9.16. 名古屋> ○染矢俊幸: 教育講演: CYPシステムと向精神薬の薬物動態.

海外

口頭発表

13件

原著論文による発表

12件

それ以外（レビュー等）の発表

5件

そのうち主なもの

論文発表

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. *Neuropsychopharmacology*. 31(4): 825-831, 2006.

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*. 6(5): 351-356, 2006.

Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Kaneda A, **Kaneko S**: Association between Multidrug Resistance 1 (MDR1) gene polymorphism and therapeutic response to bromperidol: A preliminary study. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 30: 286-91, 2006.

Saito S, Takahashi N, Ishihara R, Aoyama N, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Yamada M, Yoshida K, Inada T, **Ozaki N**: No Association between Vesicle associated membrane protein2 (VAMP2) gene polymorphism and Fluvoxamine response in the Japanese population. *Neuropsychobiology* 2006(in press).

Tanaka S, Yamada M, Kitahara S, Higuchi T, Honda K, Kamijima K, **Yamada M**: Induction of Neuroserpin Expression in Rat Frontal Cortex after Chronic Antidepressant Treatment and Electroconvulsive Treatment. *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.* 26: 51-56, 2006.

学会発表

<1st Conference of the Hong Kong Society of Biological Psychiatry 2006.11.4. Hong Kong>
○**Someya T**: Special lecture: Pharmacogenomics and customized therapies in psychiatry.

H. 知的財産権の出願・取得状況（予定も含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

II. 分担研究報告

向精神薬の臨床効果・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 18 年度は以下についての検討を行った。

1)Olanzapine(OLZ)の臨床効果とDRD2遺伝子多型との関連

未治療の統合失調症患者 43 名に対して OLZ 単剤療法を行い、DRD2 受容体の Taq1 多型の A1 アレルをもつ群では、A1 アレルをもたない群と比較して BPRS 改善率が有意に高いことが示唆された。

2)Fluvoxamine(FLV)血中濃度と臨床効果との関連

うつ病患者103名を対象として、FLV血中濃度と臨床効果との関連について検討を行った。FLV血中濃度32.2 ng/mlが寛解と非寛解を分ける最も有効な濃度であり、FLV血中濃度が194.9 ng/mlまでに全寛解者の95%が寛解に至るという結果が得られた。

3)CYP2D6遺伝子多型がFLV血中濃度に及ぼす影響

うつ病患者23名において、CYP2D6遺伝子型とFLV血中濃度との関連について検討を行った。CYP2D6変異アレルを持つ個体ではFLV増量による血中濃度変化がより大きく、低用量でこのアレルの影響がより顕著であった。

4)MDR1遺伝子多型がFLV血中濃度に与える影響

非喫煙者 62 例を対象として、MDR1 遺伝子の C3435T 多型が FLV 血中濃度に与える影響を分析した。FLV 用量が 200mg/日の群でのみ、C3435T 多型が FLV 血中濃度に有意な影響を与えており、高用量でこの多型の影響がより顕著であった。

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は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。

新規抗精神病薬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が、こうした副作用には、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18年度は、SSRIであるfluvoxamine、抗精神病薬olanzapineについて以下の検討を行った。

B. 研究方法

抗精神病薬

Olanzapine(OLZ)の臨床効果・副作用に関する分子薬理的検討

統合失調症患者において、OLZ を 5mg ないし 10mg にて開始し、OLZ 開始前と開始後 8 週に臨床症状を BPRS 評価尺度の臨床データを収集した。さらに症状改善率とドーパミン D2 受容体 (DRD2)遺伝子の Taq1 多型との関連について検討を行った。

抗うつ薬

Fluvoxamine(FLV)の臨床効果に関する分子薬理遺伝学的検討

うつ病患者において、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。臨床効果とFLV血中濃度との関連、FLV血中濃度とCYP2D6遺伝子多型、MDR1遺伝子多型との関連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

抗精神病薬

OLZの臨床効果とDRD2遺伝子多型との関連

未治療の統合失調症患者43名に対してOLZ単剤療法を行い、DRD2受容体のTaq1多型のA1アレルをもつ群では、A1アレルをもたない群と比較してBPRS改善率が有意に高いことが示唆された。

抗うつ薬

FLV血中濃度と臨床効果との関連

うつ病患者103名を対象として、FLV血中濃度と臨床効果との関連について検討を行った。FLV血中濃度32.2 ng/mlが寛解と非寛解を分ける最も有効な濃度であり、FLV血中濃度が194.9 ng/mlまでに全寛解者の95%が寛解に至るという結果が得られた。

CYP2D6遺伝子多型がFLV血中濃度に及ぼす影響

うつ病患者23名において、CYP2D6遺伝子型とFLV血中濃度との関連について検討を行った。CYP2D6変異アレルを持つ個体ではFLV増量による血中濃度変化がより大きく、低用量でこのアレルの影響がより顕著であった。

MDR1遺伝子多型がFLV血中濃度に与える影響

非喫煙者62例を対象として、MDR1遺伝子のC3435T多型がFLV血中濃度に与える影響を分析した。FLV用量が200mg/日の群でのみ、C3435T多型がFLV血中濃度に有意な影響を与えており、

高用量でこの多型の影響がより顕著であった。

D. 考察

本研究では、OLZの臨床効果とDRD2のTaq1多型との関連が見出された。従来型抗精神病薬をはじめとする他の抗精神病薬の臨床効果とDRD2遺伝子多型との関連については、これまでにいくつかの報告があることから、dopamine受容体を介した薬理作用を持つ全ての抗精神病薬の治療反応の予測において、DRD2遺伝子のTaq1多型が有用であるかもしれない。

また、FLVの臨床効果予測の指標としてはFLV血中濃度が有用である可能性が示唆され、FLV投与量が低用量では、CYP2D6遺伝子多型の影響が大きく、高用量ではMDR1遺伝子多型の影響が大きい可能性が示唆された。FLVで治療されているうつ病患者において、寛解と非寛解を区別する上で、FLV血中濃度がきわめて重要であると考えられた。FLVに対して反応性不良である患者の中には、FLV血中濃度が十分濃度まで達していない可能性があり、こうした患者においては、FLV血中濃度が治療効果の判定に有用であると思われる。

E. 結論

今後は症例数をさらに増やし、包括的薬理ゲノム解析を進めることにより、臨床上有用な情報となりうる遺伝的背景因子の獲得が期待できる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

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. *Neuropsychopharmacology*. 31(4): 825-831, 2006.

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.* 6(5): 351-356, 2006.
- Sawamura K, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, **Someya T**. Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine in Japanese drug-naive schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 30(8): 1511-1514, 2006.
- Ozdemir V, Gunes A, Dahl ML, Scord MG, Williams-Jones B, **Someya T**. Could endogenous substrates of drug-metabolizing enzymes influence constitutive physiology and drug target responsiveness? *Pharmacogenomics.* 7(8): 1199-1210, 2006.
- Ozdemir V, Williams-Jones B, Cooper DM, **Someya T**, Godard B: Mapping translational research in the age of theragnostics: From molecular markers to personalized drug therapy. *Pharmacogenomics* 2007 (in press).
- Ozdemir V, Williams-Jones B, Graham JE, Preskorn SH, Gripeos D, Glatt SJ, Friis RH, Reist C, Szabo S, Lohr JB, **Someya T**: Asymmetry in scientific method and limits to cross-disciplinary dialogue: Towards a shared language and science policy in pharmacogenomics and human disease genetics. *J Invest Med* 2007 (in press).
- Fukui N, Suzuki Y, Sawamura S, Sugai T, Watanabe J, Inoue Y, **Someya T**. Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit.*, 2007 (in press).
- 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.* 9(2): 247-248, 2006.
- 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.* 9(4): 593-599, 2006.
- 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.* 9(4): 633-634, 2006.
- 染矢俊幸, 渡部雄一郎. 統合失調症. *Medicament News.* 1866: 1-3, 2006.
- 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.* 35(4): 395-400, 2006.
- 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.* 108(6): 633-641, 2006.
- 小野信, 澤村一司, 染矢俊幸. 新規抗精神病薬による突然死の原因にはどのようなものがあるか? *臨床精神薬理.* 9(12): 2500-2502, 2006.
- 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸. 薬物動態および薬力学(臨床効果, 副作用)の予測, オーダーメイド薬物治療. *月刊Mebio.* (印刷中)
- 渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 染矢俊幸. 精神疾患とメタボリックシンドローム. *臨床精神薬理.* (印刷中)
- 井上絵美子, 澤村一司, 染矢俊幸. Olanzapineはせん妄を起こすか? *臨床精神薬理.* (印刷中)
2. 学会発表
- <13th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006.6.29. Changsha> ○Sawamura K, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, **Someya T**: Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine in Japanese drug-naive schizophrenic patients.
- <13th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006.6.29. Changsha> ○Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Inoue Y, **Someya T**: The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine.
- <13th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006.6.29.

- Changsha> ○Watanabe J, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Fukui N, Inoue Y, Someya T: The effect of cytochrome-P450 2D6 genotypes on the metabolism of fluvoxamine in Japanese depressed patients.
- <13th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006.6.30.
Changsha> ○Someya T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Ozdemir V: Workshop: Pharmacogenetics of psychotropic drugs.
- <25th CINP Congress 2006.7.13. Chicago>
○Someya T: Symposium: Pharmacogenetic research on SSRI response and side effects.
- <1st Conference of the Hong Kong Society of Biological Psychiatry 2006.11.4. Hong Kong>
○Someya T: Special lecture: Pharmacogenomics and customized therapies in psychiatry.
- <第 28 回日本生物学的精神医学会 2006.9.16. 名古屋> ○染矢俊幸: 教育講演: CYP システムと向精神薬の薬物動態.
- <平成 18 年度新潟精神医学会 2006.10.21. 新潟>
○福井直樹, 鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 須貝拓朗, 澤村一司, 小野信, 染矢俊幸: 抗精神病薬内服症例における糖代謝異常およびメタボリックシンドロームについての検討.
- <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26. 北九州> ○渡辺純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: Cytochrome P450 2D6 遺伝子型が fluvoxamine 代謝に与える用量依存性の影響.
- <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26. 北九州> ○鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 福井直樹, 澤村一司, 須貝拓朗, 井上義政, 染矢俊幸: 喫煙が fluvoxamine 代謝に及ぼす用量依存性の影響
- <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26. 北九州> ○渡部雄一郎, 横山裕一, 福井直樹, 高橋誠, 染矢俊幸: Risperidone から olanzapine への置換により勃起障害が改善した統合失調症の 1 例
- <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26. 北九州> ○小野信, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 澤村一司, 渡邊純蔵, 染矢俊幸: うつ病の薬物治療抵抗性を予測する因子についての検討.
- <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.27. 北九州> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 村田繁雄, 鈴木雄二, 染矢俊幸: 抗精神病薬内服中の統合失調症患者における糖代謝についての検討.
- <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.27. 北九州> ○澤村一司, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 染矢俊幸: 未治療の統合失調症患者における olanzapine の臨床効果と副作用に関する検討.
- <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.27. 北九州> ○須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: セロトニン 3A および 3B 受容体遺伝子多型がパロキセチン誘発性の嘔気を与える影響.
- <第 34 回日本精神科病院協会精神医学会 2006.11.17. 津> ○染矢俊幸: わが国における精神医療の変遷と方向性 -これからの薬物療法を含めて-.
- <第 27 回日本臨床薬理学会 2006.12.1. 東京> ○渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: Fluvoxamine 代謝に対する cytochrome P450 2D6 遺伝子型の用量依存性の影響.
- <第 27 回日本臨床薬理学会 2006.12.1. 東京> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: MDR1 遺伝子多型がフルボキサミン血中濃度に与える影響について.

H. 知的財産権の出願・取得状況(予定も含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

非定型抗精神病薬の副作用に関する薬理遺伝学的研究

分担研究者 兼子 直 弘前大学医学部 教授

研究要旨

高プロラクチン血症は月経不順、乳汁分泌、勃起不全あるいは性欲低下等の QOL の低下を招く。リスペリドンは定型抗精神病薬に比較してもプロラクチン濃度が高くなり、臨床的な問題も引き起こしている。そこで非定型抗精神病薬リスペリドンのプロラクチンに及ぼす血液脳関門遺伝子 MDR1 多型とドパミン関連遺伝子多型の役割について検討した。リスペリドン 6mg 服用中の患者では、ほぼ全例でプロラクチン濃度が異常高値になることが確認されたが、その個人差は性差によるものももっとも強かった。血中濃度はプロラクチンとは相関せず、MDR1 多型とドパミン関連遺伝子多型にも差が見られなかった。したがって、リスペリドンにおける高プロラクチン血症は血漿薬物濃度や今回用いた遺伝子解析ではプロラクチン濃度の正確な予測は難しいと考えられた。一方、非定型抗精神病薬が耐糖能障害を引き起こすことに注目が集まり、薬剤ごとの耐糖能の比較試験が報告されている。今回われわれはリスペリドンとオランザピン服用患者およびコントロールとしての健常者に耐糖能試験を行い、インスリン抵抗性はリスペリドンとオランザピン服用患者において、いずれも高まっていることが明らかとなった。一方、同一患者でのリスペリドンとオランザピン使用時の耐糖能について比較したところ、オランザピン使用時の方がインスリン抵抗性を強める結果を得た。

A. 研究目的

高プロラクチン血症は月経不順、乳汁分泌、勃起不全あるいは性欲低下等の QOL の低下を招く。リスペリドンは定型抗精神病薬に比較してもプロラクチン濃度が高くなり、臨床的な問題も引き起こしている。

P 糖タンパクは腸管、肝臓、腎臓および血液脳関門に存在し、汲みだしポンプとして作用する薬物輸送トランスポーターである。P 糖タンパクをコードする MDR1 遺伝子にはいくつかの多型が存在する。この多型が血液脳関門に発現する P 糖タンパク機能を規定し、中枢神経薬の脳内濃度の個人差を導き出す可能性がある。そこでわれわれは、非定型抗精神病薬リスペリドンのプロラクチンに及ぼす血液脳関門遺伝子 MDR1 多型とドパミン関連遺伝子多型の役割について検討した。

さらに、近年、非定型抗精神病薬服用者に 2 型糖尿病や体重増加のリスクが高いと報告され、薬剤性の耐糖能障害や糖尿病の可能性が示唆された。これまで薬剤ごとに耐糖能の比較試験が行われ、オランザピンやクロザピンではインスリン抵抗性に伴う糖代謝異常を示す報告が散見され

る。そこで今回われわれはリスペリドンとオランザピン使用時の耐糖能について比較した。

B. 研究方法

①対象は、本研究に対し文書での同意が得られた 174 例（男性 68 例、女性 106 例）のリスペリドン 6mg を服用中の統合失調症患者であった。平均年齢は 43.2 ± 18.9 才体重は 58.6 ± 12.6 kg であった。対象から朝 8 時 10ml 採血を行い、血漿中のリスペリドンおよび 9-水酸化リスペリドン、プロラクチン濃度を測定した。さらに 5ml 採血を行い、DNA を抽出し、代表的な MDR-1 遺伝子多型である C3435T、G2677T/A を同定した。また、ドパミン関連遺伝子として、DRD2 (Taq 1A2、-141C Ins/Del)、DRD3 (Ser9Gly)、DRD4 (VNTR)、COMT (Val108Met) を同定した。

②耐糖能に関して、対象は糖尿病に罹患しておらず、8 週以上リスペリドンあるいはオランザピンで治療中の 21 例の精神科患者であり、すべての症例が DSM-IV で統合失調症の診断基準を満たしていた。平均年齢 \pm SD は 48 ± 14 才であった。副作用あるいは効果不十分のため他剤にスイッ

チングをする直前に経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を施行し、他剤に固定後、8 週経過したのち再び OGTT を施行した。リスペリドンからオランザピンに切り替えた症例が 10 例、その逆が 11 例であった。OGTT は 75 g の経口ブドウ糖 (トレーラン G) の服用直前 (0) および服用 30、60、120 分後に採血を行い、血糖値およびインスリン値を測定した。0 分のレプチン値と 0 および 120 分の赤血球ソルビトール値を測定した。血糖値、インスリン、赤血球ソルビトール、レプチン値は外注(SRL)にて測定した。

(倫理面への配慮)

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。サンプル採取にあたっては所定の書式により written informed consent を得ることにしている。各サンプルには No が打たれ、個人名は使用されないように配慮しており、しかも遺伝子バンクがオフラインでそれを管理しているため、患者個人・家族の人権・プライバシー保護には充分配慮されている。

C. 研究結果

①プロラクチン濃度は女性が男性より有意に高値であった(137.4±81.6 ng/ml vs 56.8±30.9 ng/ml, $p<0.001$)。プロラクチン濃度とリスペリドンの血漿濃度との間に相関はなかった。C3435T、G2677T/A の遺伝子多型間でプロラクチン値に差はなかった。DRD2 (Taq 1A2、-141C Ins/Del)、DRD3 (Ser9Gly)、DRD4 (VNTR)、COMT (Val108Met) の間でも差はなかった。さらにこれらを網羅的に解析するために多変量解析を用いた場合、プロラクチン濃度は性差に強い相関と年齢に弱い逆相関を示すものの、上記遺伝子多型との間に相関は認められなかった。

②リスペリドンとオランザピンのクロルプロマジン等価換算量では差はなかった。体重はオランザピン使用時の方が有意に多かった(64.8±10.3 vs 66.3±10.4kg, $p<0.05$)。リスペリドンとオラン

ザピン使用時の空腹時血糖値は(98±14 vs 101±13 mg/dl, ns)で差がなかったが、インスリン値はオランザピン使用時の方が有意に高かった(8.6±7.6 vs 13.0±11.7 □U/ml, $p<0.01$)。両剤使用時の血糖値の変化パターンに差はなかったが、インスリン分泌パターンには有意差が認められた (2-way ANOVA, $p<0.05$)。リスペリドン投与中の値に比較し、オランザピン投与中のインスリン抵抗性を示す HOMA-IR (2.14±1.93 vs 3.46±3.23, $p<0.01$) および Σ ISI (220±126 vs 285±131 □U/ml, $p<0.05$)が有意に高かった。一方、インスリン分泌能を示す Insulinogenic Index (△インスリン) は両剤の間に差はなかった(0.92±0.62 vs 0.93±0.65, ns)。糖尿病性神経障害との関連が示唆されている赤血球ソルビトール値は OGTT 前(36.0±12.7 vs 37.7±13.2 nmol/g.Hb, ns)、120分(41.6±14.8 vs 43.4±14.0 nmol/g.Hb, ns)ともに差はなかった。レプチン値はオランザピン投与時の方が有意に高かった(14.5±20.6 vs 16.5±16.2 mU/ml, $p<0.05$)。

D. 考察

MDR1 遺伝子が血液脳関門に発現する P 糖タンパク機能を規定し、中枢神経薬の脳内濃度の個人差を導き出す可能性がある。したがって、P 糖タンパクの基質であるリスペリドンの脳内濃度の個人差は P 糖タンパク活性が寄与すると考えられた。しかし、本研究の結果は、主要 *MDR1* 遺伝子多型に差を認めなかった。これは、本遺伝子他型が P 糖タンパクの活性を大きく規定していないか、薬物脳内濃度のプロラクチン濃度が相関していない可能性が示唆された。一方ドパミン関連遺伝子多型にも差がなかった。このことはリスペリドンがドパミンだけでなくセロトニン受容体にも高い親和性を示すことから、ドパミン機能以外にもプロラクチン濃度が規定されているからかもしれない。

これまで Koller らは FDA の調査を基にリスペリドン(2003)とオランザピン(2002)ともに糖尿病を引き起こすリスクを報告しているが、どちらの

薬剤がそのリスクが高いのか直接検討するためには、他剤に切り替えた結果を調査するしかない。本研究は、初めて同一患者でリスペリドンとオランザピンの耐糖能の直接的な比較検討を試み、オランザピン使用時の方がインスリン抵抗性を強めるという結果を得た。この結果は、これまでのオランザピンで治療を受けている患者群は健常コントロール群に比較し血糖値が高く、耐糖能が低いという Newcomer ら(2000)の報告や非定型抗精神病薬の中でもクロザピンやオランザピンが耐糖能異常を起こしやすいという Henderson ら(2005)の群間比較研究の結果を支持するものであった。一方、インスリン分泌能には薬剤による影響はなく、この結果も Henderson ら(2005)の群間比較研究の結果と一致した。また、その臨床的意義は不明確であるが、レプチン値はオランザピン投与時に高かった結果もこれまでの報告(Melkersson ら、2000)と矛盾しない。抗精神病薬のアルドース還元酵素系に与える影響を調べた報告はこれまでない。その指標である赤血球ソルビトール値は両剤で差はなかったが、異常値を示す症例も約半数存在したため、その正確な臨床的意義の解明が待たれるところである。以上より、オランザピンを使用する場合は頻回に耐糖能検査を行い、糖尿病発病を防ぐための食事指導を含めた生活指導を要すると考えられた。

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なである。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Kaneda A, Tateishi T, **Kaneko S**: Association between Multidrug Resistance 1 (MDR1) gene

polymorphism and therapeutic response to bromperidol in schizophrenic patients: A preliminary study. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 30: 286-91, 2006.

Yasui-Furukori N, **Kaneko S**: Digitalis intoxication induced by paroxetine co-administration. *Lancet.* 367 (9512): 788, 2006.

Yasui-Furukori N, Saito M, Inoue Y, Niioka T, Sato Y, Tsuchimine S, **Kaneko S**: Terbinafine increases the plasma concentration of paroxetine after a single oral administration of paroxetine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 63: 51-6, 2007.

Yasui-Furukori N, Saito M, Niioka T, Inoue Y, Sato, **Kaneko S**: Effect of itraconazole on pharmacokinetics of paroxetine: The role of gut transporters. *Ther Drug Monit.* 29(1): 45-48, 2007.

2. 学会発表

<25th CINP 2006.7.9-13. Cicago, USA>○Saito M, Yasui-Furukori N, Niioka T, Sugawara K, **Kaneko S**: Effect of terbinafine on paroxetine metabolism in human.

<25th CINP 2006.7.9-13. Cicago, USA>○Iwashima K, Kaneko A, Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Sato Y, **Kaneko S**: Association between CYP2D6 polymorphisms and personality trait in Japanese.

<25th CINP 2006.7.9-13. Cicago, USA>○Yasui-Furukori N, Iwashima K, Kaneko A, Saito M, Nakagami T, Sato Y, **Kaneko S**: Association between CYP2C19 polymorphisms and Harm Avoidance in Japanese.

<25th CINP 2006.7.9-13. Cicago, USA>○Sato Y, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Saito M, Furukori H, **Kaneko S**: Comparison of glucose tolerance during treatments with risperidone and olanzapine in the same patients with schizophrenia.

<第 28 回日本生物学的精神医学会 2006.9.16. 名

古屋>○岩島久美子, 古郡規雄, 金田絢子,
斉藤まなぶ, 中神卓, 土嶺章子, 兼子直:
Association between CYP2D6 polymorphisms
and personality trait in Japanese.

<第 28 回日本生物学的精神医学会 2006.9.16. 名
古屋>○古郡規雄, 金田絢子, 岩島久美子,
斉藤まなぶ, 中神卓, 土嶺章子, 兼子直:
Association between CYP2C19 polymorphisms
and Harm Avoidance in Japanese.

<第 28 回日本生物学的精神医学会 2006.9.16. 名
古屋>○古郡規雄, 兼子直: COMT を中心と
した臨床薬理学的視点から.

<第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.27.
北九州>○古郡規雄, 斉藤まなぶ, 中神卓,
古郡華子, 佐藤靖, 兼子直: リスペリドンあ
るいはオランザピンで治療中の統合失調症
患者における耐糖能試験.

<第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.27.
北九州>○中神卓, 古郡規雄, 斉藤まなぶ,
新岡文典, 兼子直: バルプロ酸徐放製剤 (デ
パケン R とセレニカ R) の薬物動態比較試験.

<第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26.
北九州>○佐藤靖, 森山貴子, 林進, 平野敬
之, 古郡規雄, 兼子直: リスペリドン追加投
与後糖尿病性ケトアシドーシスを生じた統
合失調症の一例.

<第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26.
北九州>○斉藤まなぶ, 古郡規雄, 土嶺章子,
中神卓, 古郡華子, 兼子直: リスペリドンで
治療中の統合失調症患者におけるプロラク
チン濃度に影響を与える因子の検討.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

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 教授

研究要旨

1)未治療統合失調症患者を対象として risperidone (RIS) 単剤による 8 週間の治療後の反応性を PANSS によって確認した後、RIS 治療反応性の予測因子に関して DA 系、5HT 系遺伝子多型のならびに臨床的パラメーターを含めて検討した。

2) 統合失調症患者の抗精神病薬投与量を指標として治療抵抗性を定義し、5HT 系遺伝子多型と治療抵抗性の関連を検討した。

3)大うつ病患者を対象として 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 HPA 系遺伝子の関与を検討した。

1)の結果、AKT1 の遺伝子多型と RIS 反応性との関連が抽出された。2)の結果、HT3B と治療抵抗性との関連が検出された。その他の遺伝子多型と RIS 反応性、治療抵抗性、FLV 反応性とは関連が見られなかった。

A. 研究目的

抗うつ薬、抗精神病薬、気分安定薬などの向精神薬を投与する際、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個別化医療ないしテーラーメイド医療の臨床実用が期待されている。

この点を踏まえ、本年は以下の 3 課題に関する検討を行った。

1) 抗精神病薬 risperidone (RIS) 反応性の薬理遺伝学

抗精神病薬の中で汎用されている risperidone (RIS) はドーパミン D2 受容体とセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への高い親和性を有し、以前、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-HT_{2A} 受容体以外にも、他の DA および 5-HT 受容体にも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、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 β システムが重要な働きを有することが報告されている。

上述の事実を踏まえ、今回、121 例の未治療統合失調症患者における RIS 反応性である PANSS 変化率を従属変数として、説明変数の候補として D₂ および 5-HT 受容体関連のゲノム因子に加えて、臨床的因子を選び、線形多重回帰分析による検討を行った。

2) 抗精神病薬投与量を指標とした治療抵抗性に関与する遺伝子の検討

統合失調症患者の中には抗精神病薬の容量を増やしても治療反応性が悪く、長期に入院を余儀なくされている治療困難例 (treatment-resistant schizophrenia: TRS) が存在し、問題となっている。そこで、一年以上入院中の統合失調症患者の抗精神病薬投与量を確認し、chlorpromazine 換算量 1000mg/day が継続している患者を TRS と定義し、5-HT 受容体遺伝子多型との関係を検討した。

一方、抗うつ薬 SSRI である fluvoxamine (FLV) は、5-HT transporter 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、抗うつ薬が視床下部下垂体副腎皮質系を介して治療効果をもたらすとの証左があり、特に FKBP5 (glucocorticoid receptor-regulating cochaperone of hsp-90)、CRHR1 (corticotropin-releasing hormone receptor 1) が関与しているとの報告がなされている。FKBP5, CRHR1 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

121 例の未治療統合失調症患者を対象とした。

対象は初めて抗精神病薬として RIS による治療を受ける統合失調症患者のみを対象とした。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。

RIS 反応性である PANSS 変化率を従属変数として、説明変数の候補として AKT1, GSK3 β および D1-D5 受容体 (DRD1)、5-HT1A, 1B, 1D, 2A, 2C, 6, 7 受容体遺伝子に加えて、性別、年齢、発症後の未治療期間、RIS 投与量、投与前の PANSS 点数の各因子を選び線形多重回帰分析による検討を行った。

2) 抗精神病薬投与量を指標とした治療抵抗性に関与する遺伝子の検討

一年以上入院中の 345 名統合失調症患者の抗精神病薬投与量を確認し、一年以上にわたって chlorpromazine 換算量 1000mg/day が継続されいながら入院を継続している群を治療抵抗例 (treatment-resistant schizophrenia: TRS) と定義し、TRS と non-TRS を判別する因子として、5-HT 受容体遺伝子多型の検討を行った。

3) 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 ② 8 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。

FLV 反応性と FKBP5 および CRHR1 遺伝子との関連を検討した。

・ 連鎖不平衡地図を参照して SNPs を選択し、allele、genotype、haplotype-wise で関連解析を行った。

・ 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医学部および藤田保健衛生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

AKT1-SNP5 が説明変数として抽出された。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) 抗精神病薬投与量を指標とした治療抵抗性に関与する遺伝子の検討

HT3B のプロモーター領域にある Del-AAG が抗精神病薬の治療抵抗性の予測因子である可能性が確認された。

3) 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.E. 考察と結論

今回の研究で、AKT1 の遺伝子多型と RIS 反応性との関連が抽出された。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。

また、HT3B のプロモーター領域にある Del-AAG が抗精神病薬の治療抵抗性の予測因子である可能性が示唆された。本遺伝子の機能的意義、特に発現に与える影響を現在検討中である。

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

Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, **Ozaki N**, Kato T, Kunugi H, Koyama T: Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 16 (2):49-50, 2006.

Saito S, Takahashi N, Ishihara R, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, **Yamada M**, Yoshida K, Inada T, **Ozaki N**: Association study between Vesicle-associated membrane protein2 gene polymorphisms and Fluvoxamine response in Japanese major depressive patients. *Neuropsychobiology* 54: 226-230, 2006.

Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, **Ozaki N**: The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *J Psychopharmacol* 2006 (in press).

2. 学会発表

<14th World Congress on Psychiatric Genetics 2006.10.28-11.1. Cagliari>○Saito S, Takahashi N, Ishihara R, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Yoshida K, Inada T, **Ozaki N**: VAMP2 gene polymorphisms and fluvoxamine response in Japanese major depressive patients.

<The Second Dual Congress on "Psychiatry and the Neurosciences": Lecture 2006.12.7-10. Athens>
○**Ozaki N**: Dopamine and Serotonin-Related Gene Analysis of Schizophrenia.

<分子生物学フォーラム 2006.12.6. 名古屋>○尾崎紀夫: シンポジウム: 統合失調症と気分障害の病態生理研究の動向. ゲノム医学を用い

た気分障害研究.

<第1回日本統合失調症学会 2006.3.21. 東京>○尾崎紀夫: シンポジウム「統合失調症研究の焦点」分子病態研究の焦点: ゲノム医学からのアプローチ.

<第102回日本精神神経学会総会 2006.5.11. 福岡> ○尾崎紀夫: コンプライアンスを重視した統合失調症の治療: 再発予防の視点から.

<第102回日本精神神経学会総会 2006.5.13. 福岡> ○木村宏之, 吉田契造, 伊藤幹子, 荒尾宗孝, 木村有希, 栗田賢一, 尾崎紀夫: 口腔心身症に対するミルナシプランの効果.

<第102回日本精神神経学会総会 2006.5.13. 福岡> ○富田顕旨, 高橋長秀, 齋藤真一, 岩本邦弘, 吉田契造, 木村宏之, 飯高哲也, 尾崎紀夫: 統合失調症患者における QOL に症状・認知機能がおよぼす影響についての研究.

<第102回日本精神神経学会総会 2006.5.13. 福岡> ○徳倉達也, 尾崎紀夫: 妄想的解釈の影響で糖尿病のコントロール不良に陥った統合失調症症例に対する多面的アプローチ.

<第102回日本精神神経学会総会 2006.5.13. 福岡> ○増井拓哉, 橋本亮太, 久住一郎, 鈴木克治, 田中輝明, 中川伸, 鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 加藤忠史, 功刀浩, 小山司: 双極性障害患者におけるリチウム治療反応性とBCR 遺伝子多型との関連.

<第16回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26. 北九州>○尾崎紀夫: 新規抗精神病薬の使い分け. リスペリドンの場合.

<第16回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26. 北九州>○山之内芳雄, 池田匡志, 吉村玲児, 中村純, 尾崎紀夫, 岩田仲生: リスペリドン反応性に対するドーパミン受容体遺伝子多型の影響.

<第16回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.27. 北九州>○辻美江, 野田幸弘, 菅野秀紀, 亀井浩行, 千崎康司, 石川和宏, 伊東亜紀夫, 永井拓, 宮崎雅之, 吉見陽, 松葉和久, 鍋島俊隆, 尾崎紀夫: 精神科外来患者における抗