

第 101 回日本精神神経学会総会

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

鈴木 雄太郎, 澤村 一司, 染矢 俊幸

(新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野)

うつ病及び統合失調症治療については、国内外で様々な薬物治療アルゴリズムが作成されているものの、明確な生物学的指標を基盤としたものではなく、特に個々の患者に最適な治療を行うという点では十分な情報を提供していない。我々は、抗うつ薬 fluvoxamine について、薬物動態・代謝酵素関連遺伝子多型及び薬物作用部位の標的分子の遺伝子多型が、治療反応性に及ぼす影響を検討し、いくつかの臨床効果予測候補因子を明らかにした。更に抗精神病薬 olanzapine について同様の解析を行って、これまでに薬剤性高プロラクチン血症の性差について興味深い所見を得たので概説する。

- ① 薬物動態学的因子である血中濃度と臨床効果との関係进行分析した結果、fluvoxamine の濃度にそれ以上増加させてもさらなる臨床効果が期待できない「十分濃度」があることが明らかになった。この十分濃度に達していない場合は更に増量する意味があり、低用量でもこの濃度に達していればそれ以上の増量は意味がないと判断できる。従来は、SSRI に関して血中濃度測定は効果予測に意味がないとされてきたが、我々の結果は薬物投与量が不十分なために抗うつ効果が十分得られない症例を見逃さないために重要な指標となると考えられた。セロトニン (5-HT) 関連遺伝子多型と、薬物代謝酵素 cytochromeP450 (CYP) 2D6 遺伝子多型と臨床効果との関係を検討した結果では、5-HT_{1A} 受容体遺伝子 Gly272Asp 多型とうつ症状改善の仕方に有意な交互作用を認め、Asp アレルを持つ群では Gly/Gly 群と比べて症状改善率が高かった。
- ② 5-HT_{2A} 受容体 A-1438G 多型の G アレルの数と CYP2D6 変異アレルはそれぞれ fluvoxamine の消化器系副作用出現に有意な影響を与え、更にこれらの組み合わせはより強い副作用予測因子になることを示した。
- ③ 先行研究によると olanzapine が惹起するプロラクチン変化は他の抗精神病薬と比較して軽微かつ一過性であるといわれているが、我々の検討では血清プロラクチン値は olanzapine 治療開始後 3 週目、8 週目で有意に上昇しており、無視できないものであることが示された。更にプロラクチン変化は男性群と比較して女性群でより顕著かつ持続性であった。

はじめに

現在、うつ病の治療は薬物療法が主体をなしているが、臨床現場での薬物選択や各薬剤の使用法は医師個人の経験や勘を頼りに行われており、その科学的根拠は十分得られていない。我々は、本邦初の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) である fluvoxamine 発売後から、この薬剤について臨床研究を行い、日本人うつ病患者に対する fluvoxamine の臨床効果を、fluvox-

amine の薬物動態学的特性、fluvoxamine の作用部位の特性などから予測できないか検討してきた。また、こうした効果予測因子の発見が望まれている一方で、薬剤の使用法が適切ではなく、それぞれの薬剤の臨床効果を最大限に生かしきれていない現状が存在する。fluvoxamine 市販後の使用実態下での調査結果からは、1698 例中 53.0 % の症例で最終投与量が 50 mg/日以下という低用量であることが判明した。これは十分な用量を処方し

ないで効果判定を行っているという実状をうかがわせるものであり、薬剤の使用法といった問題も臨床効果に影響を及ぼすと考えられるため、本稿で触れた。

一方、統合失調症治療においても、治療効果及び副作用の予測はできない。非定型抗精神病薬は従来の定型抗精神病薬に比べて錐体外路症状のリスクが低いといわれているものの、肥満・耐糖能異常・高プロラクチン血症などの副作用が注目されるに至り、非定型抗精神病薬といえどもこうした副作用から解放された訳ではないことが明らかになっている。そこで我々は非定型抗精神病薬内服中の統合失調症患者を対象に、副作用予測因子について検討をはじめているので、その一部を紹介する。

本稿では、SSRI の抗うつ効果について検討した研究 1 と、SSRI の副作用のなかで最も頻度が高い消化器系副作用の出現予測について検討した研究 2、非定型抗精神病薬 olanzapine による高プロラクチン血症について検討した研究 3 に分けて概説する。

【研究 1】Fluvoxamine の抗うつ効果 に関する検討

対象と方法

1. 対象

対象は本研究に参加したうつ病患者 65 名で、平均年齢は 40.5 ± 14.0 歳、男性 34 名、女性 31 名であった。初診時 17 項目ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) の平均は 20.9 ± 5.2 点、診断の内訳は大うつ病性障害 58 名、適応障害 3 名、特定不能のうつ病性障害 4 名。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承諾を得ており、本研究内容を文書で十分に説明し、書面にて同意の得られた症例を対象とした。

2. 用量設定と臨床評価

初診時 fluvoxamine 25 mg で治療開始し、1 週目に HAM-D・副作用を評価。以後は 2 週間毎に 12 週目まで HAM-D・副作用評価を行い、前回受診時と比較して HAM-D 改善率が 40 % 未

満の場合は fluvoxamine を 50 mg 間隔で最大 200 mg まで増量した。HAM-D 得点が 7 点以下となった寛解例についてはその時点での fluvoxamine 用量を最終用量とし、以後は増量しないこととした。

3. 採血・血中濃度測定・遺伝子型同定

採血は最終服薬から 12 時間後、外来受診時に毎回行った。血中濃度測定は HPLC 法を用い、遺伝子型はセロトニントランスポーター遺伝子多型 (5-HTTLPR) の L 型、S 型、5-HT1A の Gly272Asp と cytochrome P450 (CYP) 2D6 変異アレル (*1, *2, *5, *10) を PCR 法により同定した。

結 果

1. Fluvoxamine の副作用と用量・血中濃度との関連

65 名中、12 週間の治療終了例が 55 名、治療中断例が 10 名であった。中断例の内訳は、副作用による中断が 6 名、原因不明による中断が 4 名であった。副作用による中断例では 5 例が嘔気、1 例が手足のしびれによって中断となっており、嘔気による中断例での fluvoxamine 最終用量は 25 mg または 50 mg であり、中断時血中濃度は平均 9.7 ± 5.9 ng/ml であった。

2. 重症度と寛解率との関係

治療終了例 55 名の最終寛解率は 54.5 % (30/55 例)、平均寛解週数は 5.4 ± 3.3 週、寛解時の fluvoxamine の平均用量は 91.7 ± 55.1 mg/day であり、寛解例と非寛解例における男女比、年齢、初診時 HAM-D 平均総得点のいずれも両群間に統計学的に有意差はなかった。

HAM-D 重症度による最終寛解率を検討したところ、初診時 HAM-D 総得点が 18 点未満群 (15 例) の最終寛解率は 73.3 %、18 点以上群 (40 例) は 47.5 % であった。次に対象を DSM-IV の大うつ病性障害に限定し、重症度による最終寛解率を検討したところ、軽症群 (17 例) の最終寛解率は 70.6 %、中等症以上群 (31 例) では 51.6 % であった。

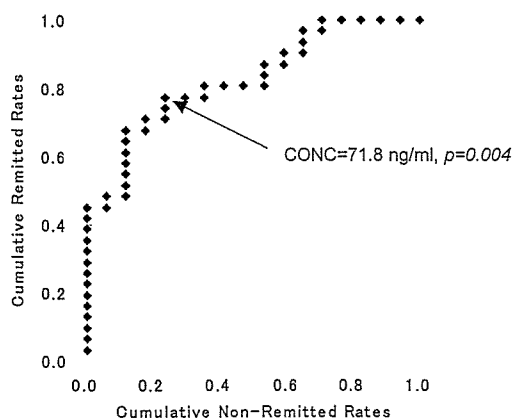


図1 Relationship between plasma fluvoxamine level and clinical response

3. Fluvoxamine の血中濃度と累積寛解率との関係

12週間の研究を終了した55名について寛解例についてはその時点でのfluvoxamine血中濃度、非寛解例については用量200mgでのfluvoxamine血中濃度を最終血中濃度とし、最終血中濃度と累積寛解率、累積非寛解率との関係を検討した(図1)。最終血中濃度71.8 ng/mlで累積寛解率、累積非寛解率がそれぞれ81%, 35%となり、この濃度を超える群では寛解例と非寛解例はそれぞれ6名と11名、71.8 ng/ml以下の群ではそれぞれ25人と6人であり、両群で寛解者、非寛解者の割合が有意に異なっていた($p=0.004$)。

4. 用量, 喫煙, CYP2D6 遺伝子多型が fluvoxamine 血中濃度に与える影響

Fluvoxamine 同一用量を内服していても、血中濃度はそれぞれ大きくばらついていて、そこでこれらの血中濃度の個体差に影響を与える因子を検討した。

Fluvoxamine 用量が増加すると血中濃度は non-linear に増加し、fluvoxamine の各用量(50, 100, 150 mg/day)で補正した fluvoxamine 血中濃度(平均±SD)は、それぞれ 0.31 ± 0.20 , 0.40 ± 0.25 , 0.58 ± 0.45 ng/ml/mg であり、これら3群間に有意差を認めた($p < 0.001$)。更に CYP2D6 変異アレルを持つ個体と変異アレルを持たない個体を比較すると、変異ア

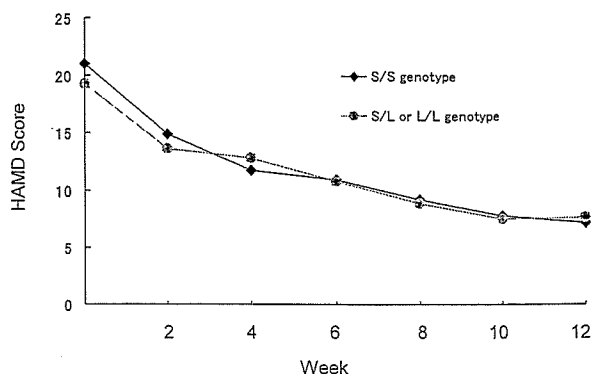


図2 Change of mean HAM-D score—Comparison by serotonin transporter polymorphism—

レルを持つ個体では fluvoxamine 増量による血中濃度変化がより大きくなることが示された。喫煙者を除いた fluvoxamine 50 mg 内服群32名において CYP2D6 遺伝子型 *1/*1, *1/*10, *10/*10 を持つ個体での fluvoxamine 血中濃度はそれぞれ 14.6 ± 11.0 , 12.0 ± 7.0 , 28.2 ± 10.0 ng/ml であり、*10/*10 を持つ群で fluvoxamine 血中濃度が有意に高値であった($p=0.01$)。

Fluvoxamine 50 mg 内服群の内、CYP2D6 変異アレルを持たない個体16名において一日20本以上の喫煙が fluvoxamine 血中濃度に及ぼす影響を検討したところ、喫煙者では非喫煙者と比較して fluvoxamine 血中濃度が有意に低値であった(5.2 ± 2.8 vs 14.2 ± 10.5 ng/ml, $p=0.027$)。

5. 5-HTTLPR 及び 5-HT1A 遺伝子多型と臨床効果との関係

寛解群、非寛解群それぞれにおいて 5-HTTLPR の S/S, S/または L/L 遺伝子型の割合に有意差はなかった。また12週目の HAM-D 得点が初診時と比べて50%以上減少している場合を改善と定義し、改善群、非改善群で遺伝子型の分布を検討したが有意な差は認められなかった。2週毎の HAM-D 改善の仕方を S/S 型, S/L または L/L 型で比較したが有意差は認められなかった(図2)。

寛解群、非寛解群それぞれにおいて 5-HT1A

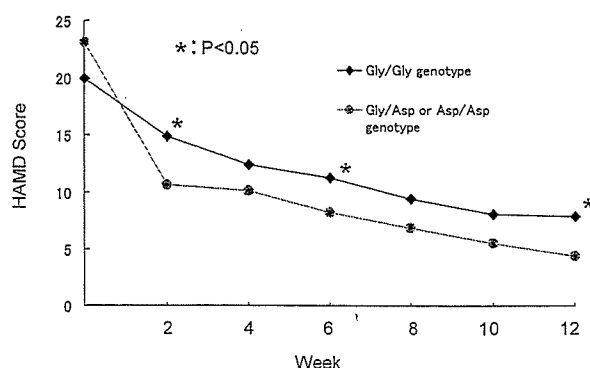


図3 Change of mean HAM-D score—Comparison by serotonin 1A receptor gene polymorphism—

受容体遺伝子型の Gly/Gly, Gly/Asp または Asp/Asp 遺伝子型の割合に有意差はなかったものの、改善群、非改善群で検討すると遺伝子型の分布に有意差を認めた ($p=0.042$)²²⁾。2 週毎の HAM-D 改善の仕方と遺伝子型との関係を検討したところ、遺伝子型と HAM-D 改善の仕方に有意な交互作用を認め ($p=0.043$)、治療開始 2 週目 (53.5 ± 20.3 vs. 26.3 ± 27.0 %, $p=0.009$)、6 週目 (64.5 ± 19.1 vs. 44.9 ± 35.0 %, $p=0.036$)、12 週目 (80.8 ± 16.4 vs. 61.6 ± 40.9 %, $p=0.031$) において Gly/Asp または Asp/Asp 多型を持つ群では Gly/Gly 群と比べて HAM-D 改善率が有意に高かった (図 3)²²⁾。

考 察

1. Fluvoxamine の血中濃度と累積寛解率との関係

最終血中濃度 71.8 ng/ml で累積寛解率、累積非寛解率がそれぞれ 81 %, 35 % となり、この濃度を超える群とこの濃度以下の群では寛解者、非寛解者の割合が有意に異なっていた。71.8 ng/ml 未満では、その時点での fluvoxamine の効果が不十分であっても、今後更なる fluvoxamine の増量によって寛解に至る可能性が残されている者がまだ約 2 割は残っていることを意味している。従って臨床的には fluvoxamine 血中濃度を最低 71.8 ng/ml 以上にする事で fluvoxamine の治療効果を十分に引き出せると考えられる。我々は

これまで fluvoxamine 血中濃度と臨床効果との間に「治療的飽和」の関係があることを示してきたが²¹⁾、症例数を増やして得られた今回の結果も同様の所見を示すものである。

2. CYP2D6 遺伝子多型が fluvoxamine 血中濃度に与える影響

本研究ではアジア人種で頻度の高い CYP2D6 *10 アレルが fluvoxamine の血中濃度に影響を与えることが示唆された。しかし、頻度は低い CYP2D6 酵素活性の欠損をもたらす *5 アレルについては十分な分析を行えなかった。先に示した「治療的飽和」の関係を利用して患者に最適な用量設定を行うには、更に症例を追加して CYP2D6 遺伝子変異が血中濃度に与える影響を検討する必要がある。

3. 5-HTTLPR 及び 5-HT1A 遺伝子多型と臨床効果との関係

5-HTTLPR は fluvoxamine の臨床効果に影響を与えなかった。しかし 5-HT1A 受容体遺伝子 Gly272Asp 多型の Asp アレルは HAM-D の改善の仕方に影響を与え、治療 2 週目において Asp アレルを持つ個体では HAM-D 改善率が特に良好であった。抗うつ薬の投与開始から臨床効果発現までにある程度の時間経過を必要とすることは臨床的に大きな問題であるが、近年シナプス細胞体における 5-HT1A 自己受容体が SSRI の治療効果発現の遅れと関係している可能性が示唆されている^{1,2,4,7,17)}。また、pindolol などの 5-HT1A 受容体アンタゴニストの併用により、SSRI の臨床効果発現が早まる可能性もいくつかの論文で報告されている^{14,24)}。今回の結果は Gly272Asp 多型が 5-HT1A 受容体機能に影響を与え、その結果 fluvoxamine に対する初期治療反応性が変化したと考えられる。しかし Gly272Asp 多型は日本人サンプルで同定された変異であり¹⁰⁾、人種差やその機能についての詳細は明らかになっていない。また Asp アレルを持つ個体は 8 名と少ないため、今後更なる検討が必要である。

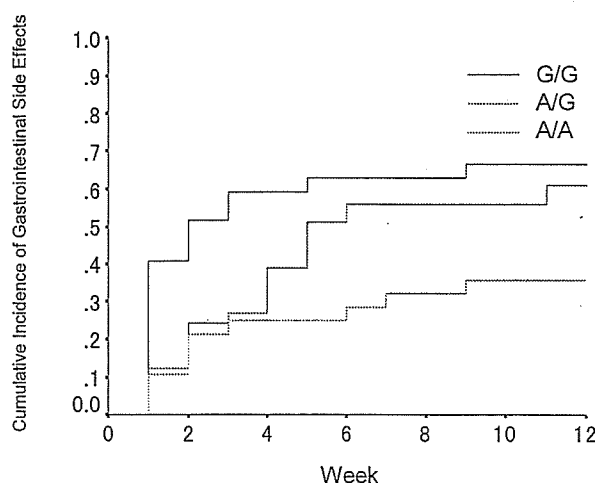


図4 Effect of the A-1438G polymorphism of the 5-HT2A receptor gene on the cumulative 12 week incidence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine

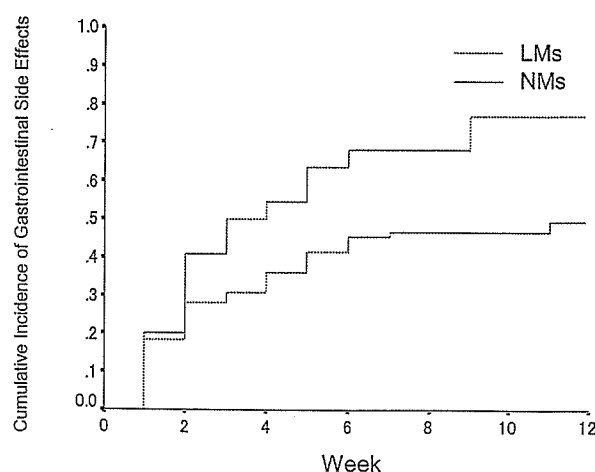


図5 Effect of the CYP2D6 genotype on the cumulative 12 week incidence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine

【研究2】Fluvoxamineの消化器系副作用に関する検討

対象と方法

1. 対象

対象は本研究に参加したうつ病患者100名で、平均年齢は40.2±15.0歳、男性47名、女性53名であった。初診時HAM-Dの平均は20.8±5.1点、診断の内訳は大うつ病性障害85名、適応障害7名、特定不能のうつ病性障害4名。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承諾を得ており、本研究内容を文書で十分に説明し、書面にて同意の得られた症例を対象とした。

2. 用量設定と臨床評価

初診時fluvoxamine 25 mgで治療開始し、1週目にHAM-D・副作用を評価。以後は2週間毎に12週目までHAM-D・副作用評価を行い、前回受診時と比較してHAM-D改善率が40%未満の場合はfluvoxamineを50 mg間隔で最大200 mgまで増量した。HAM-D得点が7点以下となった寛解例についてはその時点でのfluvoxamine用量を最終用量とし、以後は増量しないこととした。

3. 採血・血中濃度測定・遺伝子型同定

採血は最終服薬から12時間後、外来受診時に

行った。遺伝子型は5-HT2A受容体遺伝子のA-1438G⁶⁾、5-HT3A受容体のC195TとPro16Ser¹²⁾、5-HT3B受容体のTyr129Ser多型²⁵⁾、CYP2D6 *5²⁰⁾と*10⁹⁾をPCR法により同定した。

結 果

5-HT2A受容体A-1438G遺伝子型の頻度は、A/A、A/G、G/Gそれぞれ29.2、42.7、28.1%であった。CYP2D6 *5、*10のアレル頻度はそれぞれ3.6、38.1%であった。

Fluvoxamineによる消化器症状の出現について生存時間解析を行ったところ、A-1438G多型のGアレルの数は消化器系副作用出現に有意な影響を与え、A/G、G/G遺伝子型はA/A型に比べてそれぞれ2.171 ($p=0.041$)、2.926 ($p=0.008$)倍副作用出現頻度が高かった(図4)²³⁾。

CYP2D6遺伝子型によって表現型を2群に分け、*1/*1、*1/*10をlower metabolizer (LM)、*10/*10、*1/*5、*5/*10をnormal metabolizer (NM)として分析した。Fluvoxamineによる消化器症状の出現について生存時間解析を行ったところ、LMはNMに比べて、消化器系副作用出現頻度が有意に高かった($p=0.043$) (図5)²³⁾。

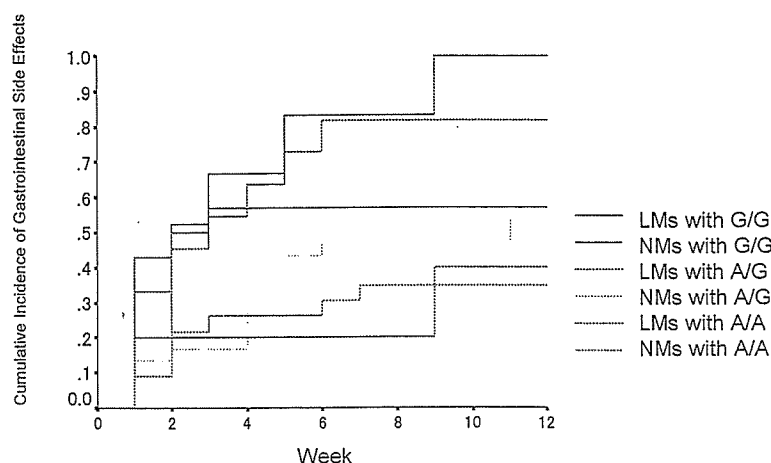


図6 Combination effect of the A-1438G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene and the CYP2D6 gene polymorphism on the cumulative 12 week incidence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine

CYP2D6 表現型と 5-HT_{2A} 受容体 A-1438G 遺伝子型とを組み合わせ分析したところ、LM で A/G または G/G 遺伝子型を持つ個体の副作用出現リスクは、NM で A/A 遺伝子型を持つ個体に比べてそれぞれ 4.147 ($p=0.004$), 4.242 ($p=0.009$) 倍であった (図 6)²³⁾。

5-HT_{3A}, 3B 受容体遺伝子多型は消化器系副作用出現に影響を与えなかった。

考 察

Murphy らは 5-HT_{2A} 受容体 T102C 多型の C/C 遺伝子型が SSRI である paroxetine の消化器系副作用を予測すると報告している¹¹⁾。T102C は本研究で検討した A-1438G 多型と完全な連鎖不平衡の関係にあるため、Murphy らの報告は我々の結果と一致するものである。一方、吉田らは A-1438G 多型と fluvoxamine による吐気との関係を検討したが、この多型は予測因子にならないと報告している²⁶⁾。Parsons らは A-1438G 多型の A アレルは G アレルに比べてプロモーター活性が高いと報告しているが¹³⁾、Bray らはこれを確認できなかったと報告している³⁾。また SSRI による消化器系副作用は 5-HT₃ を介して出現すると考えられているが、本研究で検討した

5-HT_{3A}, 3B の遺伝子変異は副作用出現に影響を与えなかった。今後は A-1438G 多型が受容体機能に及ぼす影響を解明し、5-HT₃ 受容体について他の遺伝子多型についても網羅的に検討すべきであると考えられる。

Fluvoxamine は CYP2D6 によって代謝されるため、酵素活性の低下する LM で副作用出現頻度が高くなることは理にかなっていると考えられる。しかし、前述の Murphy らは CYP2D6 変異アレルは副作用出現に影響を与えなかったと報告している。更に Gerstenberg らも fluvoxamine による吐気出現に対する CYP2D6 変異アレルの影響を否定している⁸⁾。こうした結果の相違は薬剤の用量設定や分析方法などの違いによるものかもしれない。

本研究では薬力学的因子である 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型と薬物動態学的因子である CYP2D6 遺伝子多型がそれぞれ消化器系副作用出現の予測因子となることを明らかにし、更にこれらの組み合わせはより強い予測因子になることを示した。実際、A-1438G の G/G 遺伝子型で CYP2D6 の LM 6 名では全例に、A/G で LM の 11 名では 9 名に消化器系副作用が出現した。こうしたうつ病症例に対しては SSRI 以外の抗うつ

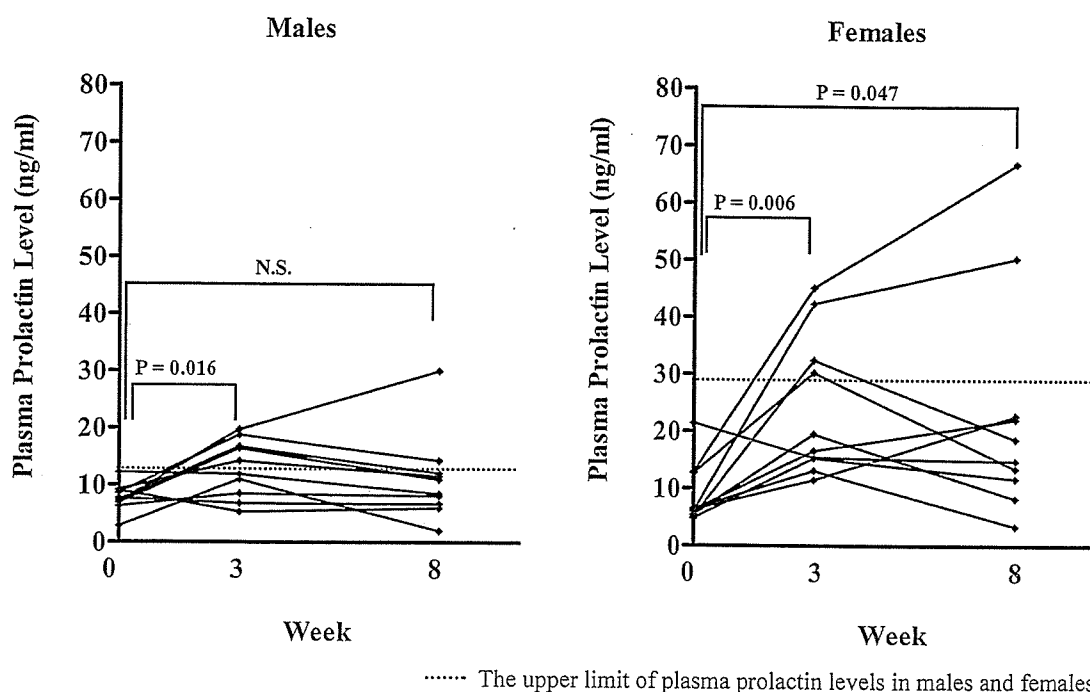


図7 Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine

薬を選択すべきかもしれない。

【研究3】抗精神病薬による高プロラクチン血症の性差についての検討

対象と方法

1. 対象

新潟大学医歯学総合病院精神科に通院中の統合失調症患者で、olanzapineによる治療を開始した35名（平均年齢 27.4 ± 10.3 歳）。未治療群は27名（ 25.0 ± 9.1 歳）、他剤からの切り替え群8名（ 35.4 ± 10.4 歳）。男性20名（ 27.9 ± 10.1 歳）、女性15名（ 27.0 ± 10.7 歳）。

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。

2. 用量設定と臨床評価

未治療例、他剤からの切り替え例のいずれにおいても、olanzapineは5mgないし10mgにて治療開始した。血清プロラクチン値はolanzapine開始時（0週）、開始後3週、8週時の空

腹時、起床後4時間以上経過した時点で採血し、enzyme immunoassay法にて測定した。

結 果¹⁸⁾

血清プロラクチン値はolanzapine開始時と比較して3週目、8週目では有意に上昇していた（ $p=0.003$ ）。

2元配置分散分析を用いてolanzapineによるプロラクチン値の経時変化について性差を検討したところ、有意差を認めた（ $F=5.104$, $p=0.037$, $df=1$ ）。男性患者において、3週目のプロラクチン値は0週に比べて有意に上昇していた（ $t=-2.955$, $p=0.016$, $df=9$ ）が、8週目では0週と比べて有意差を認めなかった（ $t=-1.414$, $p=0.191$, $df=9$ ）（図7）。一方、女性患者では、3週目（ $t=-3.705$, $p=0.005$, $df=9$ ）、8週目（ $t=-2.298$, $p=0.047$, $df=9$ ）のプロラクチン値は0週と比べてそれぞれ有意な上昇を認めた（図7）。また、女性患者において8週目においても高プロラクチン血症の持続を認める2名の女性患者はどちらも18歳未満であった。

考 察

先行研究によると olanzapine が惹起する PRL 変化は他の抗精神病薬と比較して軽微かつ一過性であるといわれているが⁵⁾, 本研究では血清プロラクチン値は olanzapine 開始時と比較して 3 週目, 8 週目では有意に上昇しており, 無視できないものであることが示された. 更に olanzapine によるプロラクチン変化は男性群と比較して女性群でより顕著かつ持続性であった. 女性では男性と比較して一般的にドーパミン D2 受容体に対する親和性が低く¹⁵⁾, 視床下部-下垂体でのプロラクチン調節における感受性が男性と女性では異なっている可能性が考えられる. また, 女性患者で 8 週目まで高プロラクチン血症が持続した 2 名はどちらも 18 歳未満であった. PET 研究では, 加齢に伴い線条体のドーパミン D2 受容体の密度が減少するといわれており^{16,19)}, 加齢も高プロラクチン血症に影響を与える因子であると考えられる.

結 語

我々は, うつ病及び統合失調症の薬物反応性を, 薬物作用部位である各種受容体と薬物代謝関連因子における遺伝的要因を用いて予測しようとする薬理ゲノミクス (pharmacogenomics) 研究を行っており, 本稿ではこれまでの成果を示した. 将来はこうした遺伝情報の活用によって, 個別化 (テーラーメード) 薬物療法が可能になると考えられている. しかし遺伝的要因には人種差が存在し, 欧米の結果をそのまま日本人を含めたアジア人種にあてはめることはできないなどの問題もあり, 本邦においての詳細な検討が望まれている.

文 献

- 1) Bel, N., Artigas, F.: Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse*, 15: 243-245, 1993
- 2) Blier, P., de Montigny, C.: Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci*, 15: 220-226, 1994
- 3) Bray, N.J., Buckland, P.R., Hall, H., et al.: The serotonin-2A receptor gene locus does not contain common polymorphism affecting mRNA levels in adult brain. *Mol Psychiatry*, 9 (1): 109-114, 2004
- 4) Chaput, Y., de Montigny, C., Blier, P.: Effects of a selective 5-HT reuptake blocker, citalopram, on the sensitivity of 5-HT autoreceptors: electrophysiological studies in the rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 333: 342-348, 1986
- 5) Crawford, A.K., Beasley, C.M., Tollefson, G.D.: The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophrenia Res*, 26: 41-54, 1997
- 6) Erdmann, J., Shimron-Abarbanell, D., Rietschel, M., et al.: Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Hum Genet*, 97 (5): 614-619, 1996
- 7) Fuller, R.W.: Uptake inhibitors increase extracellular serotonin concentration measured by brain microdialysis. *Life Sci*, 55: 163-167, 1994
- 8) Gerstenberg, G., Aoshima, T., Fukasawa, T., et al.: Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxaminic acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 167 (4): 443-448, 2003
- 9) Johansson, I., Oscarson, M., Yue, Q., et al.: Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D6 locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol*, 46: 452-459, 1994
- 10) Kawanishi, Y., Harada, S., Tachikawa, H., et al.: Novel mutations in the promoter and coding region of the human 5-HT_{1A} receptor gene and association analysis in schizophrenia. *Am J Med Genet*, 81: 434-439, 1998
- 11) Murphy, G.M., Jr., Kremer, C., Rodrigues, H.E., et al.: Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*, 160 (10): 1830-1835, 2003
- 12) Niesler, B., Flohr, T., Nothen, M.M., et al.: Association between the 5' UTR variant C178T of the serotonin receptor gene HTR3A and bipolar affective

disorder. *Pharmacogenetics*, 11 (6) : 471-475, 2001

13) Parsons, M.J., D'Souza, U.M., Arranz, M.J., et al.: The-1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry*, 56 (6) : 406-410, 2004

14) Perez, V., Gilaberte, I., Faries, D., et al.: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*, 349 : 1594-1597, 1997

15) Pohjalainen, T., Rinne, J.O., Nagren, K., et al.: Sex differences in the striatal dopamine D2 receptor binding characteristics in vivo. *Am J Psychiatry*, 155 : 768-773, 1998

16) Rinne, J.O., Hietala, J., Ruotsalainen, U., et al.: Decrease in human striatal dopamine D2 receptor density with age: a PET study with [¹¹C]raclopride. *J Cereb Blood Flow Metab*, 13 : 310-314, 1993

17) Rutter, J.J., Gundlah, C., Auerbach, S.B.: Increase in extracellular serotonin produced by uptake inhibitors is enhanced after chronic treatment with fluoxetine. *Neurosci Lett*, 171 : 183-186, 1994

18) Sawamura, K., Suzuki, Y., Fukui, N., et al.: Gender difference in prolactin induced by olanzapine in Japanese, drug-naïve, schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* (in press).

19) Seeman, P.: The absolute density of neurotransmitter receptors in the brain. Example for dopamine receptors. *J Pharmacol Methods*, 17 : 347-360, 1987

20) Steen, V.M., Andreassen, O.A., Daly, A.K., et al.: Detection of the poor metabolizer-associated

CYP2D6(D) gene deletion allele by long-PCR technology. *Pharmacogenetics*, 5 : 215-223, 1995

21) 鈴木雄太郎, 澤村一司, 川嶋義章ほか: うつ病の薬物治療反応性マーカーに関する分子薬理遺伝学的研究. *精神薬療基金研究年報*, 35 : 36-45, 2003

22) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T: The effects of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. *Pharmacogenomics J*, 4 (4) : 283-286, 2004

23) Suzuki, Y., Sawamura, K., Someya, T.: Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochromeP4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 31 : 825-831, 2006

24) Tome, M.B., Isaac, M.T., Harte, R., et al.: Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int Clin Psychopharmacol*, 12 : 81-89, 1997

25) Tremblay, P.B., Kaiser, R., Sezer, O., et al.: Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol*, 21 (11) : 2147-2155, 2003

26) Yoshida, K., Naito, S., Takahashi, H., et al.: Monoamine oxidase A gene polymorphism, 5-HT 2A receptor gene polymorphism and incidence of nausea induced by fluvoxamine. *Neuropsychobiology*, 48 (1) : 10-13, 2003

小野 信* 澤村 一司** 染矢 俊幸**

*新潟大学医歯学総合病院精神科

**新潟大学大学院医歯学総合研究科
精神医学分野

Q 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？

A 統合失調症患者における突然死は一般人口の約2～3倍高いといわれており^{16,22,25)}、抗精神病薬服用による突然死のリスクは非服用者と比較して約1.4倍に増加するという報告がある^{4,24)}。突然死とは、発症から死亡までの時間が24時間以内の急死を意味しており、循環器疾患が最も多くその約6割を占めるが、抗精神病薬服用中の突然死でも循環器系の異常が原因であるものが数多く認められ、抗精神病薬と循環器系の異常による突然死との関連について1960年代初めから検討が行われてきた^{1,13,26)}。

以前から抗精神病薬を長期間服用している患者においては、心電図上QT時間の延長をきたす危険性が高いといわれている¹⁴⁾。QT延長は、多形心室不整脈であるtorsades de pointes (TdP)を引き起こすことがあり、TdPが失神や致死性不整脈である心室細動をきたし、突然死の原因となる。TdPを起こさないQT時間の安全域については、これまでの知見ではQTcが500msを越える状況では危険性が高まると報告されている^{12,23)}。しかし新規抗精神病薬は、従来型抗精神病薬に比べQT時間に対する影響は少ないと考えられている。Risperidoneについては、治療用量域および過量服用のいずれにおいてもQT時間が延長したという報告がいくつかあり^{3,18,19,21)}、quetiapineではlovastatinとの併用や過量服用でQT延長が出現したという報告がある^{2,10,11,15)}が、これらのQT延長が突然死をきたしたという報告はない。また、aripiprazoleについては、QT時間延長や不整

脈に関する報告自体がほとんど認められない。Clozapineについては、clozapine内服患者21人の平均QTc間隔が521msで、そのうち1名は624msであったという報告⁹⁾や、clozapine投与により用量依存性にQT間隔の延長を認めたが、心電図異常のほとんどが治療には影響を与えない程度であったという報告¹⁷⁾があり、一致した見解が得られていない。Czekallaら⁸⁾は、risperidone, olanzapine, quetiapine服用によるQTc時間変化の平均は、それぞれ+4.4～10.0, -4.9～+6.8, +8～14.5msであったと報告しており、統合失調症患者では循環器疾患をもつ患者において不整脈や突然死のリスクが上昇するという報告⁹⁾もある。したがって、新規抗精神病薬の直接的な影響としてのQT延長はまれで、出現してもごく軽度である可能性が示唆される。

一方、新規抗精神病薬の服用により耐糖能異常、脂質代謝異常が惹起されることが知られている⁵⁾。これらは冠動脈疾患や脳血管障害、肺塞栓症などの危険因子として考えられることから、これらの糖・脂質代謝異常が突然死のリスクを上昇させる可能性が考えられる。Westerら²⁷⁾は、スウェーデンにおける10年間の、薬剤による致死性副作用に関して報告している。これによると、1994年から2004年の間に報告された突然死と考えられる38名のうち、8名(21.1%)がclozapine内服患者であった。その原因としては肺塞栓症が疑われるものが4例であったという。この中で、olanzapineも2名突然死として報告されているが、原因は不明であった。彼らは、抗精神病薬はエストロゲン含有する薬剤とともに、他の薬剤と比較して突然死および肺塞栓症との関連が高いと報告している。Correllら⁷⁾は、新規抗精神病薬服用者において、メタボリックシンドロームと冠動脈疾患のリスクとの関連を検討した。その結果、新規抗精神病薬内服患者367名のうちメタボリックシンドロームであったのは137名(37.3%)であり、この群においては、その後10年間の狭心症、心筋梗塞などの冠動脈疾患のリスクは約2倍に上昇すると予測している。以上のことから、新規抗精神病薬が惹起する耐糖能異常、脂質代謝異常が冠動脈疾患や肺梗塞などをきた

し、結果として突然死のリスクを上昇させている可能性が考えられる。糖脂質代謝異常がQT時間に及ぼす影響については、Mackinら²⁰⁾の報告によると、従来型、新規抗精神病薬のいずれにおいても、QT時間と喫煙、BMI、HbA1c、空腹時血糖、血中インスリン濃度、コレステロール、肥満との関連は認められず、加齢との間に関連性を認めたのみであり、これらの代謝異常によりQT延長をきたす可能性は高いものと推測される。

ま と め

新規抗精神病薬では、従来型抗精神病薬とは異なり、QT時間延長による突然死の報告は少ない。循環器疾患など危険因子をもつ患者や高齢者においてはQT延長などの心電図異常を十分考慮すべきであるが、新規抗精神病薬投与中に起こりうる突然死の原因としては、糖・脂質代謝異常、肥満などの副作用がもたらす、冠動脈疾患や肺塞栓などがより重要であると考えられる。これらは特に新規抗精神病薬で問題とされることが多い副作用であり、定期的な血液生化学検査などのモニタリングが必要である。

文 献

- 1) Ban, T. A., St. Jean, A. : Electrocardiographic changes induced by phenothiazine drugs. *Am. Heart J.*, 70(4) : 575-576, 1965.
- 2) Beelen, A. P., Yeo, K. T., Lewis, L. D. : Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum. Exp. Toxicol.*, 20(4) : 215-219, 2001.
- 3) Brown, K., Levy, H., Brenner, C. et al. : Overdose of risperidone. *Ann. Emerg. Med.*, 22(12) : 1908-1910, 1993.
- 4) Capel, M. M., Colbridge, M. G., Henry, J. A. : Overdose profiles of new antipsychotic agents. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 3(1) : 51-54, 2000.
- 5) Casey, D. E., Haupt, D. W., Newcomer, J. W. et al. : Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities : implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 65 (Suppl. 7) : 4-18, 2004.
- 6) Cohen, H., Loewenthal, U., Matar, M. et al. : Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br. J. Psychiatry*, 179 : 167-171, 2001.
- 7) Correll, C. U., Frederickson, A. M., Kane, J. M. et al. : Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J. Clin. Psychiatry*, 67(4) : 575-583, 2006.
- 8) Czekalla, J., Kollack-Walker, S., Beasley, C. M. : Cardiac safety parameters of olanzapine : comparison with other atypical and typical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*, 62(suppl. 2) : 35-40, 2001.
- 9) Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R. F. et al. : Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 192 : 19-27, 2004.
- 10) Furst, B. A., Champion, K. M., Pierre, J. M. et al. : Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin. *Biol. Psychiatry*, 51(3) : 264-265, 2002.
- 11) Gajwani, P., Pozuelo, L., Tesar, G. E. : QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics*, 41(1) : 63-65, 2000.
- 12) Garson, A. Jr. : How to measure the QT interval-what is normal? *Am. J. Cardiol.*, 72 : 14B-16B, 1993.
- 13) Goodson, Jr. W. H., Litkenhous, Jr. E. E. : Sudden unexplained death in a psychiatric patient taking thioridazine. *South Med. J.*, 69(3) : 311, 315, 320, 1976.
- 14) Haddad, P. M., Anderson, I. M. : Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*, 62(11) : 1649-1671, 2002.
- 15) Hustey, F. M. : Acute quetiapine poisoning. *J. Emerg. Med.*, 17(6) : 995-997, 1999.
- 16) Jindal, R., MacKenzie, E. M., Baker, G. B. et al. : Cardiac risk and schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.*, 30(6) : 393-395, 2005.
- 17) Kang, U. G., Kwon, J. S., Ahn, Y. M. et al. : Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J. Clin. Psychiatry*, 61(6) : 441-446, 2000.
- 18) Kopala, L. C., Day, C., Dillman, B. et al. : A case

- of risperidone overdose in early schizophrenia : a review of potential complications. *J. Psychiatry Neurosci.*, 23(5) : 305-308, 1998.
- 19) Lo Vecchio, F., Hamilton, R. J., Hoffman, R. J. : Risperidone overdose. *Am. J. Emerg. Med.*, 14(1) : 95-96, 1996.
 - 20) Mackin, P., Young, A. H. : QTc interval measurement and metabolic parameters in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs : a preliminary study. *J. Clin. Psychiatry*, 66(11) : 1386-1391, 2005.
 - 21) Min, S. K., Rhee, C. S., Kim, C. E. et al. : Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients : a parallel group double-blind comparative trial. *Yonsei Med. J.*, 34(2) : 179-190, 1993.
 - 22) Montout, C., Casadebaig, F., Lagnaoui, R. et al. : Neuroleptics and mortality in schizophrenia : prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophr. Res.*, 57(2-3) : 147-156, 2002.
 - 23) Morganroth, J., Brozovich, F., McDonald, J. T. et al. : Variability of the QT measurement in healthy men, with implications for selection of an abnormal QT value to predict drug toxicity and proarrhythmia. *Am. J. Cardiol.*, 67 : 774-776, 1991.
 - 24) Ray, W. A., Meredith, S., Thapa, P. B. et al. : Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 : 1161-1167, 2001.
 - 25) Ruschena, D., Mullen, P. E., Burgess, P. et al. : Sudden death in psychiatric patients. *Br. J. Psychiatry*, 172 : 331-336, 1998.
 - 26) Saint-Jean, A., Desautels, S. : Electrocardiographic changes with a neuroleptic : thioridazine [in French]. *Union Med. Can.*, 95(5) : 554-557, 1966.
 - 27) Wester, K., Jonsson, A., Spigset, O. et al. : Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions : a 10-year survey from Sweden. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2006 Epub ahead of print.

遺伝子から探る新規抗うつ薬の開発

山田 光彦, 山田 美佐, 高橋 弘, 丸山 良亮

要約：ストレス社会と言われて久しい現代において、うつ病のもたらす社会的影響は大きく、画期的な治療薬が存在しないためうつ病治療は長期化し、低経済成長社会、高齢化社会の到来とともに大きな問題となっている。うつ病の治療には適切な薬物療法が必須である。新規抗うつ薬の開発は神経伝達物質の薬理学に基づいて行われており、これまでに一定の成果を上げている。しかし、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) を含めて我々が日常臨床で用いている抗うつ薬は 50 年前に偶然発見された「モノアミン仮説」の範囲を超えるものではない。また、現在臨床で利用されている抗うつ薬の有効性は実は 60～70% にすぎず、新しい治療薬の開発が強く求められている。実際、抗うつ薬の臨床効果は長期間の服薬継続によって初めて生じるのであり、抗うつ薬の真の作用機序を理解するためにはこれまでの作業仮説にとらわれない新しい創薬戦略が用いられなければならない。近年、抗うつ薬長期投与により間接的に引き起こされた神経化学的变化を遺伝子転写機構の調節を伴う量的変化・タンパク質の発現変化として捉えることが可能となってきた。我々は、「真の抗うつ薬作用機序とは機能タンパク質の発現を介した脳システムの神経可塑性変化・神経回路の再構築である」という新しい作業仮説の検証を進めている。偶然の発見に頼ることのない「抗うつ薬新規ターゲット分子の探索」は我々に画期的な作業仮説を提言するものであり、将来は新しい作用機序を持つ医薬品の開発という具体的成果につながるものであると考えられる。

1. はじめに

これまで大好きだったナイター中継とビールが楽しめなくなった会社員 A さん、得意だったお料理をする気力がなくなってしまった主婦 B 子さん、興味や関心の低下、意欲の低下は、抑うつ気分に加えてうつ病の特徴的な症状である。

一方、我が国では年間に 3 万人を超える人々が自ら命を絶つことによって亡くなっている。自殺の背景には、経済苦、病苦、社会的孤立など様々な要因があるが、その大半は過度のストレスに伴う抑うつ状態や衝動性の亢進が直接のきっかけと考えられる。不思議なことに、本来よろこばしいはずの昇進や結婚なども、時に大きなストレスとなることが知られている。このように、ストレス社会といわれて久しい現代においてうつ病のもたらす社会的影響は大きく、画期的な治療薬が存在しないためうつ病治療は長期化し、低経済成長社会、高齢化社会の到来とともに大きな問題となっている。また、うつ病の罹患率は想像以上に高いものであり、調査により大きなばらつきがあるものの、米国での生涯罹患率は女性で 21.3%、男性で 12.7% にもなることが報告されている (1)。そのため、確実な治療効果を有する新規抗うつ薬の開発は急務の課題である。

うつ病の治療には適切な薬物療法が必須である。しかし、現在臨床で利用されている抗うつ薬の有効性は実は 60～70% にすぎず、新しい治療薬の開発が強く求められている。これまで、新規抗うつ薬の開発は神経伝達物質の薬理学に基づいて行われており一定の成果を上げてきたが、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り

キーワード：うつ病、創薬、神経可塑性、遺伝子発現、ファーマコジェノミクス
 国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部 (〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1)
 E-mail: mitsu@ncnp-k.go.jp 原稿受領日：2006 年 4 月 10 日、会誌編集委員会依頼原稿
 Title: Pharmacogenomics and future development of novel antidepressants
 Author: Mitsuhiko Yamada, Misa Yamada, Kou Takahashi, Yoshiaki Maruyama

込み阻害薬 (SNRI) を含めて我々臨床家が治療に用いている薬物は 50 年前に偶然発見された「モノアミン仮説」に基づく抗うつ薬の範囲を超えるものではない。そのため、うつ病の新規治療法の確立のためには、これまでの作業仮説にとらわれない新しい創薬戦略を用いる必要がある。近年、抗うつ薬長期投与により間接的に引き起こされた神経化学的変化を、遺伝子転写機構の調節を伴う量的変化・タンパク質の発現変化として網羅的に捉えることが可能となってきた。本稿では、抗うつ薬の作用機序における遺伝子発現変化と神経可塑性変化について特に注目し、最近の知見を交えながら「遺伝子から探る新規抗うつ薬の開発」について総説する。

2. モノアミン仮説の限界

感情障害の薬物治療は 1949 年のリチウムの抗躁作用の報告, 1951 年のモノアミン酸化酵素阻害作用を有するイプロニアジドのうつ病治療への導入に始まり, 三環系抗うつ薬として現在でも用いられているイミプラミンが登場したのは実に 1957 年のことである。後に, 三環系抗うつ薬がモノアミン再取り込み阻害作用を有することが発見された。近年では, 表 1 に示したように, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI), 可逆的 A 型モノアミン酸化酵素阻害薬 (RIMA) などの新規抗うつ薬開発が活発に行われている (2)。

これらの薬物はいずれもセロトニンあるいはノルアドレナリン神経系シナプス間隙におけるモノアミン濃度を増加させる方向に働く。こうした神経化学的変化は急性薬理作用として比較的短時間に引き起こされるが, 実際の臨床場面においては抗うつ効果発現までに 10 日から数週間はかかることが経験されている。そのため, 抗うつ薬の臨床効果と急性薬理作用とは区別して考える必要があり, β 受容体のダウンレギュレーションなどの抗うつ薬の長期投与後にみられる神経化学的変化と治療効果とを結びつけた作業仮説が生まれてきた。しかし, 最近になって SSRI の長期投与後にこれらの変化が必ずしもみられないことも判明しており, いわゆる「モノアミン仮説」の見直しが必須の状況である。それでは, この数週間に「脳」ではいったいどんな変化が起きているのであろうか。我々は, この脳内変化こそが抗うつ薬の真の治療機転であり, 新規抗うつ薬創薬のためのターゲット分子システムであると考えている。Hyman と Nestler は長期の抗うつ薬投与に伴う神経可塑性変化を脳の適応反応として捉え “initiation and adaptation model” を提唱してい

表 1 抗うつ薬開発の歴史

- | | |
|---------------------|--|
| (1) 1950 年代～ | ・偶然によるリード化合物の発見の時代
・治療ターゲットは神経伝達機構
・モノアミン仮説の提言
・モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI)
・三環系抗うつ薬 (TCA) |
| (2) 1970 年代～1980 年代 | ・リード化合物の最適化の時代
・新世代抗うつ薬 (SSRI, SNRI, RIMA, など) |
| (3) 2000 年代～ | ・戦略的抗うつ薬開発と理論に基づいた薬剤設計
・ファーマコジェノミクスとバイオインフォマティクス |

るが, その実態は未だ明らかにされていない (3)。

3. 病態仮説から独立した抗うつ薬の開発戦略

次に, 新規抗うつ薬開発にふさわしい創薬戦略を考えてみたい。一般には, 疾患の発症メカニズムが明らかとなって初めてその治療薬が開発できると誤解されがちである。しかし, 生活習慣病などの他の内科疾患治療薬の薬理作用を考えてみても明らかなように「創薬ターゲット」は必ずしも病態に関わる機能分子そのものであるとは限らない。例えば, 本態性高血圧の治療に, アンジオテンシン 2 受容体拮抗薬, ACE 阻害薬, カルシウム拮抗薬, β 遮断薬などの薬物が用いられている。しかし, 本態性高血圧は多因子性の複雑な病態によるものであり, これら治療薬の直接ターゲットである, アンジオテンシンを介する情報伝達系, カルシウム・チャネル, β 受容体などに明らかな異常がみられる訳ではない。我々が用いている高血圧治療薬は, 血圧調節に関わる正常な生理機構を利用して血圧コントロールを実現しているのである。つまり, 病態メカニズムそのものが不明確であっても, 血管収縮制御といった「治療機転に関与する分子システム」さえ薬物ターゲットとして明らかにすることができたならば, 正常に保たれている生理機構を有効利用する形で症状を緩和する薬物を開発していくことは可能であり, より現実的な創薬戦略となるのである。同様に, 新規抗うつ薬の開発においても「治療機転に関与する因子」を「発症脆弱性因子」や「病態仮説」から独立して探索することが必要である (図 1)。

4. 遺伝子から探る新規抗うつ薬の開発

これまでの抗うつ薬研究は主に神経伝達機構のレベルで行われており, セロトニン受容体サブタイプやトランスポーターなどといった特定の分子種を詳細に調べるといった方法がなされてきた。しかし, この方法

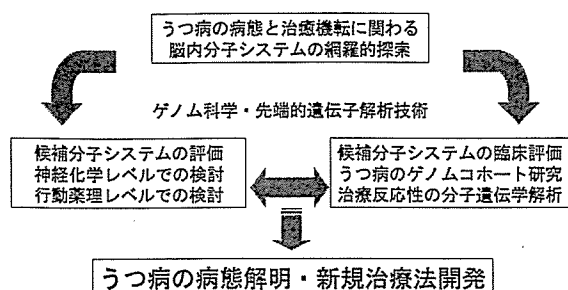


図1 ゲノム薬理学とうつ病研究

では「既存の作業仮説に当てはまる」分子種のみについてしか研究を進めることができない。

そこで、今後の抗うつ薬研究においては「未知の分子種」を含めた研究をスタートさせ「脳システム機構の変化」を解明していく必要がある。つまり、伝統的な薬理学的方法論とは逆方向の「リバース・ファーマコロジー」を取り入れた戦略が有効となる。具体的には、遺伝子やタンパク質発現の量的変化を目印にしたディファレンシャル・クローニング法を用いることにより、生体の機能や治療機序に重要な未知のタンパク質・遺伝子群を病態仮説などの予備知識なしに直接単離することが可能となるのである。

そもそも、ヒトの高次精神機能の障害である「うつ病」や「抗うつ薬」の研究を動物モデルを用いて進めるのには初めからかなりの無理があり、なかなか正攻法で生物学的研究を進めることができない。しかし、我々は実験動物を用いて抗うつ薬の作用機序に関わる候補遺伝子・タンパク質を探索しそれらのヒトホモログを単離していくことでこの限界を乗り越えることが可能であると考えている。我々は、抗うつ薬の奏効機序に関連する遺伝子・ESTの探索するプロジェクトを進めており、コントロール群および様々な処置群（向精神薬投与、電気けいれん負荷、ストレス負荷など）のラット脳サンプルより mRNA を抽出し遺伝子発現プロファイルの解析を進めている。

実際、抗うつ薬投与後に様々な直早期遺伝子（immediate early gene）や転写因子の発現が変化することが報告されている（4）。これら分子群の発現変化は、他の機能分子の発現変化を調節することにより、抗うつ薬長期投与に伴う神経可塑性変化の誘導機序として重要であろう。

5. 新しい仮説の提言

現在、抗うつ薬の新規作用機序として、神経突起の

表2 抗うつ薬長期投与後に想定される神経可塑性変化

- (1) 機能的神経可塑性変化
 - ・神経終末小胞 docking/fusion/exocytotic machinery
 - ・神経伝達物質の放出メカニズム
 - ・シナプス後部におけるシグナル伝達系
- (2) 形態学的神経可塑性変化
 - ・神経突起の進展と退縮
 - ・軸索ガイダンス
 - ・神経細胞死と生存
 - ・神経新生
 - ・神経回路網の再構築

伸展・退縮機構や神経伝達物質の開口放出機構が重要なターゲットである可能性を示唆する知見が集積されつつある。

我々は、これまでに複数の候補遺伝子をラット前頭葉皮質および海馬から同定し、antidepressant related genes (ADRGs) と名付けて cDNA 全長の塩基配列を得、詳細に検討を進めている（4,5）。さらに、得られた候補遺伝子について、クローンごとに RT-PCR 法、Northern blotting 法等を用いて再現性の確認および定量をこれまで行ってきたが、この過程は膨大な労力と時間を要する作業であった。そこで我々は、この過程のさらなる効率化と迅速化を図るため、ADRG 遺伝子をスポットした独自の cDNA microarray を開発した（6）。

興味深いことに、我々のプロジェクトで得られた候補遺伝子群について GeneBank/EMBL のデータベースに登録されている塩基配列と相同性解析を行った結果、神経情報伝達・細胞内情報伝達系に関するクローン、タンパク質折り畳み・細胞内輸送に関するクローン、細胞障害・酸化還元系に関するクローン、kif-1 遺伝子（6）などの既知遺伝子群とともに、既知の分子と相同性の低い未知の機能的分子クローンが多数含まれていた。さらに、これらの候補分子群の中には VAMP2（7）や CSP（8）などの神経突起・軸索の伸展や退縮、神経伝達物質の開口放出機構といった神経可塑性変化に機能的に関わるものが複数存在していた（表2）。そこで、（1）神経突起の伸展・退縮機構、（2）神経伝達物質の開口放出機構、における ADRG 遺伝子産物の役割についての検討をそれぞれアッセイ系の構築として進めている。現在我々は「抗うつ薬奏効機序の分子機構とは機能タンパク質の発現を介した脳システムの神経可塑性変化である」という作業仮説の検証を進めている。つまり、抗うつ薬の作用機序として「神経回路網の構造的・機能的リモデリング」を想定して研究を進めているのである（5）。

今後は、得られた候補ターゲット分子が真のターゲットとなり得るかを選別するために評価系の構築が必要である。我々は抗うつ薬作用機序として、機能的神経可塑性変化および形態変化を伴った神経可塑性変化という2つの分子機構におけるターゲット候補の役割に注目し評価を進めていくことを計画している。神経突起の伸展・退縮機構、神経伝達物質の開口放出機構、神経新生機構の検討は、抗うつ薬創薬研究において益々重要なテーマとなると予想される。こうした研究プロセスを繰り返し行うことにより、創薬のためのターゲット分子を可能な限り絞り込んで探索することが可能となる。さらに、将来的には得られたターゲット分子に結合し機能を修飾する有機化合物をリード化合物（創薬シーズ）として探索・最適化し、医薬品開発への第一歩を踏み出さねばならない。

6. おわりに

うつ病の新しい治療法開発を目指す研究は、これまで極めて困難なものと考えられてきた。しかし、ゲノム医学を牽引力とした急速な生物学的研究技術の進歩

により、もはや具体的成果が期待できる課題となりつつある。先端的な分子遺伝学的・薬理・生化学的研究技術をより積極的に利用することで、うつ病の病態の解明および新しい治療法開発がますます進展すると予想される。偶然の発見に頼ることのない標的分子システムの探索は我々に画期的な作業仮説を提言するものであり、将来は新しい作用機序を持つ抗うつ薬の開発につながるものであると考えている。我々は、「真の抗うつ薬作用機序とは機能タンパク質の発現を介した脳システムの神経可塑性変化である」という新しい作業仮説の検証を進めている。脳科学の時代といわれる現在、必ずや新規ターゲットタンパク質の発見を通してうつ病が克服されることを信じて疑わない。

文 献

- 1) Blazer DG, et al. Am J Psychiatry. 1994;151:979-986.
- 2) 山田光彦. 臨床精神薬理. 1998;1:355-363.
- 3) Hyman SE, et al. Am J Psychiatry. 1996;153:151-162.
- 4) Yamada M, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2002;12:235-244.
- 5) 山田美佐, 他. 分子精神医学. 2003;3:7-12.
- 6) Yamada M, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2000;278:150-157.
- 7) Yamada M, et al. Pharmacogenomics J. 2002;2:377-382.
- 8) Yamada M, et al. Neurosci Lett. 2001;301:183-186.

著者プロフィール

山田 光彦 (やまだ みつひこ)

国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部, 部長, 医学博士.

◇学生時代はアイスホッケー部に所属. 1991年昭和大学大学院医学研究科博士課程修了(第二薬理学教室). その後、慶應義塾大学にて父や兄と同様に精神科医師としての道を歩む. 米国 Mayo Clinic, 仏国 INSERM 研究員, 昭和大学医学部精神医学教室, 附属烏山病院, 横浜市北部病院を経て現職. ◇研究テーマ: 精神薬理学研究, 感情障害研究. ◇趣味: ヨット. ◇1996年ラファエルソン賞(国際精神神経薬理学会議: CINP)

山田 美佐 (やまだ みさ)

国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部, 流動研究員, 薬学博士.

昭和大学薬学部卒業後、慶應義塾大学医学部薬理学教室研究生, 米国 Mayo Clinic および仏国 INSERM 研究員, 昭和大学薬学部助手を経て現在に至る. ◇研究テーマ: 感情障害の病態解明と新規治療薬開発. ◇趣味: 食べ歩き, 散歩.

高橋 弘 (たかはし こう)

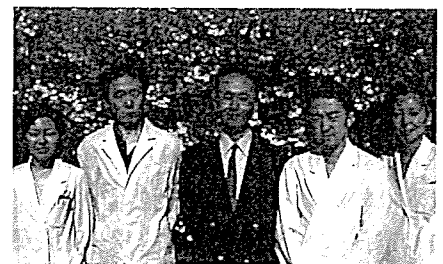
国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部, 流動研究員, 薬学博士.

◇2005年昭和大学大学院薬学研究科博士課程修了(薬理学教室). 同年より現職. ◇研究テーマ: グリア細胞と精神疾患に関する研究. ◇趣味: テニス.

丸山 良亮 (まるやま よしあき)

国立精神・神経センター 精神保健研究所老人精神保健部, リサーチレジデント, 薬学博士.

◇学生時代はアメリカンフットボール部に所属. 2001年昭和大学大学院薬学研究科博士課程修了(薬理学教室). 同年よりカルガリー大学医学部薬理学教室にてポストドク生活を開始. 電気生理を中心にイオンチャネル研究に取り組む. '05年秋帰国し、現在に至る. ◇研究テーマ: 精神薬理学研究. ◇趣味: ハイキング, スノーボード.



満開の八重桜の下で. 右より, 山田(美), 丸山, 山田(光), 高橋, 志田(研究生).

遺伝子発現情報を利用した新規抗うつ薬の開発

The development of novel antidepressant by gene expression analysis



高橋 弘(写真) 山田光彦

Kou TAKAHASHI and Mitsuhiro YAMADA

国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部

◎抗うつ薬の臨床効果は、長期間の連続服用によりはじめて生じる。近年、遺伝子発現量を網羅的に解析する手法が開発され、長期間の抗うつ薬服用により生じる脳内変化を遺伝子の発現変化という形でとらえることが可能となってきた。現在、著者らはこうした手法を用いて、「真のうつ病治療メカニズムの分子機構とは、機能蛋白質の発現を介した脳システムの神経可塑性変化・神経回路の再構築である」という作業仮説の検証を進めている。研究の進展により、より早く臨床効果が認められる新規抗うつ薬の開発が可能になることが期待されている。本稿では抗うつ薬の作用メカニズムにおける遺伝子発現変化に注目し、最近の知見を交えながら遺伝子発現情報を利用した新規抗うつ薬の開発について総説する。



Key word 創薬、遺伝子発現、GeneChip、cDNAマイクロアレイ

現在臨床で用いられている抗うつ薬は、偶然の発見がその開発のきっかけとなっている。実際、1951年に結核の治療薬として開発された iproniazid や、1957年に抗ヒスタミン剤として開発された三環系薬剤である imipramine が抗うつ作用を示すことが報告された。その後、これらがシナプス間隙におけるノルアドレナリンやセロトニン濃度を上昇させることが発見され、いわゆるうつ病の“モノアミン仮説”が提唱されはじめた。しかし、抗うつ薬によるモノアミン再取り込み阻害といった薬理作用が服用後ただちに起こるのに対し、臨床効果は長期間の連続服用によりはじめて生じるという矛盾があり、“モノアミン仮説”で抗うつ薬作用機序のすべてを説明することはできない。近年では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)などの新規抗うつ薬が開発され、一定の成果を得ている。しかし、これらの比較的新しい抗うつ薬も“モノアミン仮説”の限界を超えるものではない。そこで、うつ病の新規治療法の確立のためには、これまでの仮説にとらわれない新しい創薬戦略を用いる必要がある。近年、抗うつ

表 1 抗うつ薬作用メカニズム仮説の変遷

1950年代	シナプス間隙モノアミン濃度上昇
1970年代	β 受容体のダウンレギュレーション
1980年代	アデニル酸シクラーゼ系亢進
1990年代	細胞内情報伝達系 転写因子 神経栄養因子
2000年代	神経新生 神経ネットワーク再編成

薬長期投与により間接的に引き起こされた脳内の神経化学的变化を、遺伝子発現の量的変化・蛋白質の発現変化として網羅的にとらえることが可能となってきた。

本稿では、抗うつ薬の作用メカニズムにおける遺伝子発現変化についてとくに注目し、最近の知見を交えながら遺伝子発現情報を利用した新規抗うつ薬の開発について総説する。

抗うつ薬作用メカニズム仮説の変遷

表1に抗うつ薬作用メカニズム仮説の変遷を示した。

さきに述べたとおり、抗うつ薬服用の開始から

臨床効果発現までに 10 日から数週間が必要であることが知られている。そのため、抗うつ薬の急性薬理作用と長期作用とは区別して考える必要がある。1970 年代に、抗うつ薬の長期投与後にみられる変化である β 受容体のダウンレギュレーションと治療効果とを結びつけた作業仮説が生まれた。しかし、SSRI の長期投与後にはこれらの変化がかならずしもみられない。1980 年代から 1990 年代には細胞内情報伝達系に注目して研究が進められ、抗うつ薬の長期投与によりアデニル酸シクラーゼ系が亢進することや、cAMP の下流である cAMP response element binding protein (CREB) のリン酸化が起こることが報告された。リン酸化された CREB は転写因子としての活性を有しており、さまざまな機能分子の発現量を調節し、脳機能に影響を与える。Hyman と Nestler¹⁾ は長期間の抗うつ薬投与に伴う神経可塑性変化を脳の適応反応としてとらえ “initiation and adaptation model” を提唱しているが、その実体はいまだ明らかにされていない。

新規抗うつ薬の開発戦略

それでは、新しい薬を開発するにはどのようなアプローチが現実的なのであろうか。医薬品開発のプロセスにおいて、疾患の性質により異なる創薬戦略を選択する。たとえば、単一遺伝子疾患や欠乏症に対する補充療法といった病因・病態と治療法が密接な関係にある場合と、うつ病などの多

遺伝子疾患や環境など複数の要因により発症する疾患の場合を分けて考えるなどの工夫が必要である。前者においては、病因・病態の解明が治療薬の創薬戦略として適している。一方、後者においては、治療メカニズムの解明が創薬として近道であると考えられる。

具体的に、抗うつ薬を例に考えてみたい。現在の抗うつ薬は、その急性作用が直接的な臨床効果に結びついているとはいえず、間接的に引き起こされた“何らかの神経化学的変化”が治療メカニズムの本体であると考えるのが自然である。そこで、“何らかの神経化学的変化”つまり“うつ病の治療メカニズムに関与する分子システム”を薬物ターゲットとして明らかにすることができれば、新規抗うつ薬を開発することが可能となると考えられる。

“うつ病の治療メカニズムに関与する分子システム”には、遺伝子転写機構の調節を伴う神経可塑性変化が推定されている。実際、実験動物で抗うつ薬投与後に c-fos, zif 268, NGFI-A, Arc, CREB などといったさまざまな immediate early gene や転写因子の発現が変化することが報告されている²⁾。これら分子群の発現変化は、他の機能分子の発現変化を調節することにより抗うつ薬長期投与に伴う神経可塑性変化を引き起こしていると考えられる。

近年、ゲノム情報を有効に利用して大量の遺伝子の発現状態を網羅的に調べることが可能となってきた。DNA マイクロアレイや GeneChip は一度に数万種類の遺伝子発現量を解析することができる。つまり、抗うつ薬を長期投与した場合に起こる脳の状態を、遺伝子発現量の変化という形で知ることが可能となり、このような手法による“うつ病の治療メカニズムに関与する分子システム”の解明が活発に試みられている。

網羅的遺伝子発現解析からの仮説

網羅的遺伝子発現解析法(「サイドメモ 1」参照)により、さまざまな治療メカニズム候補が報告されている(表 2)。以下、具体的に、①抗うつ薬投与による遺伝子発現解析、②電気痙攣負荷(electroconvulsive treatment: ECT)による遺伝子発現

サイド
メモ
1

網羅的遺伝子発現解析法

網羅的遺伝子発現解析法は、分子生物学の発展に伴い種類が増えつつある。そこで、本稿で触れたものを中心に記述する。手法としては、ガラスなどの基盤に DNA をスポットしたタイプと、遺伝子のライブラリーからクローニングするタイプに分けられる。前者は cDNA マイクロアレイや GeneChip などであり、後者は differential display 法やサブトラクション法などがある。特徴として、前者はスポットされているすべての遺伝子の発現プロファイルを作製することができる。一方、後者は既知遺伝子のみならず未知遺伝子を含めた遺伝子を対象に解析することが可能である。

表 2 GeneChipおよびcDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析

文献	脳部位	抗うつ薬 or ECT	結果
Rausch ら ³⁾	全脳	fluoxetine, citalopram	PKC- δ , PKC- γ , stress-activated protein kinase, cAMP-dependent kinase β isoform, Janus protein kinase, phosphofructokinase M
Palotas ら ⁴⁾	前頭葉皮質	imipramine, citalopram	シグナル伝達, 細胞の形態, 蛋白質分解, 細胞の生存, イオン輸送, 遺伝子の転写
Bohm ら ⁵⁾	側坐核	amitriptyline	イオンチャネル, 受容体, ニューロペプチド
Wong ら ⁶⁾	視床下部	imipramine, St. John's wort	蛋白質の合成・分解, 細胞の足場構造や細胞内輸送, エネルギー代謝, カルシウムを介したシグナル伝達系
Newton ら ¹²⁾	海馬	ECT	神経栄養因子, 血管新生・拡張
Altar ら ¹³⁾	海馬, 前頭葉皮質	ECT	神経栄養因子, 血管拡張

解析, ③モデル動物を使った遺伝子発現解析, に分けて記述する。

1. 抗うつ薬投与による遺伝子発現解析

Rausch ら³⁾は GeneChip を使って, SSRI の fluoxetine, citalopram をラットに長期投与することにより発現変化するリン酸化酵素群に注目した。その結果, fluoxetine と citalopram の長期投与で共通して減少し, fluoxetine 3 日間投与では減少しない遺伝子として, PKC- δ , PKC- γ , stress-activated protein kinase, cAMP-dependent kinase β isoform, Janus protein kinase そして phosphofructokinase M を同定した。

また, Palotas ら⁴⁾は 3,200 の遺伝子あるいは expressed sequence tag (EST) がスポットされた cDNA マイクロアレイを用いて, imipramine または citalopram をラットに 3 日間投与あるいは長期投与し, 前頭葉皮質で起こる遺伝子発現変化を解析した。その結果, 抗うつ薬長期投与により起こ

る脳機能変化には, シグナル伝達, 細胞の形態, 蛋白質分解, 細胞の生存, イオン輸送, 遺伝子の転写のシステム系の関与が示唆された。

さらに, Bohm ら⁵⁾は 7,523 の遺伝子を対象に, 三環系抗うつ薬 amitriptyline を長期投与したマウスの側坐核をレーザーマイクロダイセクション法 (「サイドメモ 2」参照) により切り出し, 細胞の種類特異的に発現変化する遺伝子の解析を試みた。その結果, 側坐核では抗うつ薬投与によりイオンチャネル, 受容体やニューロペプチドの発現が変化していた。

また, Wong ら⁶⁾は GeneChip を使って 8,799 の遺伝子あるいは EST について天然ハーブで抗うつ作用が期待されている St. John's wort または imipramine を長期投与することで起こる遺伝子発現変化を解析した。その結果, ラット視床下部において St. John's wort または imipramine 投与により発現変化する遺伝子がそれぞれ 66 遺伝子, 74 遺伝子同定された。これらの遺伝子の機能から共通して起こる脳機能変化には, 蛋白質の合成・分解, 細胞の骨格や細胞内輸送, エネルギー代謝やカルシウムを介したシグナル伝達系が関与していることが示唆された。これらの変化は抗うつ薬の作用として神経細胞の機能を保護することを想定している。

一方, 著者らは differential display 法により, ラット前頭葉皮質, 視床下部および海馬から imipramine または SSRI の sertraline 長期投与で発現変動する複数の候補遺伝子を同定し, antidepressant related genes (ADRGs) と命名した^{2,7)}。ついで

サイド メモ 2

レーザーマイクロダイセクション法

レーザーマイクロダイセクション法は, 顕微鏡にレーザー照射装置が接続された機器を使って顕微鏡下で組織切片や細胞塗抹標本を観察しながら標的組織片や細胞をレーザーによって切り出して回収する方法である。回収した組織片や細胞は, RNA, DNA, 蛋白質などを抽出し, マイクロアレイや PCR などを用いた遺伝子解析および Western blot 法などを用いた蛋白質解析を行うことが可能である。

著者らは、発現解析の効率化と迅速化をはかるため、ADRG 遺伝子をスポットした独自の cDNA マイクロアレイを開発し⁸⁾、抗うつ薬投与後の遺伝子発現解析を行ってきた。得られた ADRGs には、シグナル伝達、細胞障害・酸化還元、蛋白質の品質管理、神経伝達物質の開口放出、神経突起・軸索の伸展退縮、さらにグリア細胞の機能に関する遺伝子などが含まれていた⁸⁻¹¹⁾。

2. ECTによる遺伝子発現解析

Newton ら¹²⁾は、645 遺伝子をスポットした cDNA マイクロアレイを用いて、ECT の単回および長期負荷による発現解析を行った。その結果、海馬において BDNF などの神経栄養因子のほか血管新生や血管拡張に関する遺伝子が得られた。また、Altar ら¹³⁾は GeneChip を使って、ラットの海馬と前頭葉皮質での ECT 単回および長期負荷による発現変化を解析した。その結果、ECT の作用には BDNF, MAPK, cAMP-CREB 系の関与とアラキドン酸経路の関与が示唆された。これらは ECT の作用に海馬での微小血管循環による影響が関与していることを示唆している。

3. モデル動物を使った遺伝子発現解析

著者らは、うつ病モデル動物を用いて抗うつ薬の治癒メカニズムの解明を試みている。うつ病モデル動物の多くは抗うつ薬の単回投与により行動の変化が認められるものであり、長期服用が必要な抗うつ薬の臨床効果を反映しているとはいえない。そこで、抗うつ薬の長期投与により行動が正常化する嗅球摘出ラットをうつ病モデル動物として用いた。約 30,000 の遺伝子あるいは EST がスポットされた GeneChip を使って、imipramine または抗うつ作用が指摘されている δ オピオイド受容体作動薬 SNC80¹⁴⁾ を嗅球摘出ラットに長期投与して起こる遺伝子発現変化を解析した。その結果、imipramine と SNC80 で共通して発現変化する候補遺伝子が 200 種同定された。さらに、機能別クラスタリングを行ったところ、うつ病の治癒メカニズムにはシグナル伝達、遺伝子の転写、受容体やイオンチャネル、さらに神経突起・軸索の伸

展退縮などのシステム系の関与が考えられた。

おわりに

うつ病の新しい治療法開発をめざす研究は、これまできわめて困難なものと考えられてきた。しかし、ゲノム医学を牽引力とした急速な生物学的研究技術の進歩により、もはや具体的成果が期待できる課題となりつつある。偶然の発見に頼ることのない標的分子システムの探索は、われわれに画期的な作業仮説を提言するものである。現在、著者らは「真のうつ病治癒メカニズムの分子機構とは、機能蛋白質の発現を介した脳システムの神経可塑性変化である」という作業仮説の検証を進めている。つまり、抗うつ薬の作用機序として“神経回路網の構造的・機能的リモデリング”を想定して研究を進めている。今後、抗うつ薬の作用メカニズムに関与するシステム評価系が構築されれば、従来の抗うつ薬と異なる新しい作用機序の新規抗うつ薬の創薬が現実のものになるであろう。

文献

- 1) Hyman, S. E. and Nestler, E. J.: *Am. J. Psychiatry*, 153: 151-162, 1996.
- 2) Yamada, M. and Higuchi, T.: *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 12: 235-244, 2002.
- 3) Rausch, J. L. et al.: *Neurosci. Lett.*, 334: 91-94, 2002.
- 4) Palotas, M. et al.: *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 7: 401-413, 2004.
- 5) Bohm, C. et al.: *J. Neurochem.*, 97: 44-49, 2006.
- 6) Wong, M. L. et al.: *Mol. Psychiatry*, 9: 237-251, 2004.
- 7) 山田美佐・他: 分子精神医学, 3: 7-12, 2003.
- 8) Yamada, M. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 278: 150-157, 2000.
- 9) Yamada, M. et al.: *Neurosci. Lett.*, 301: 183-186, 2001.
- 10) Yamada, M. et al.: *Pharmacogenomics J.*, 2: 377-382, 2002.
- 11) Takahashi, K. et al.: *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 8: 381-389, 2005.
- 12) Newton, S. S. et al.: *J. Neurosci.*, 23: 10841-10851, 2003.
- 13) Altar, C. A. et al.: *J. Neurosci.*, 24: 2667-2677, 2004.
- 14) Saitoh, A. et al.: *J. Pharmacol. Sci.*, 95: 374-380, 2004.