

ホールボード試験で評価した マウス情動行動に及ぼす嗅球摘出の影響*

斎藤 顕 宜** 廣瀬 倫 孝**
山田 光 彦*** 亀井 淳 三**

Key Words : olfactory bulbectomy mice, hole-board test, anxiety, anxiolytic, serotonin receptor, opioid receptor

はじめに

病態の解明や新薬の開発を直接ヒトで試みることは倫理的にもまた方法論的にも不可能である。動物を用いてのアプローチは、ヒトと動物の共通点・類似点に着目し、動物で得られた所見がヒトに外挿できるとの仮定の上に成り立っている。したがって、精神疾患の動物モデルの開発は、その根底に存在する神経機構の解明や前臨床における新規化合物の治療効果の予測を行う上において欠くことができない。

一方、うつ病や不安障害の動物モデルの一つに嗅球摘出ラットがある。嗅球は嗅覚系の一次中枢として機能する脳の重要な領域の一つであり、大脳の先端部分に突出した構造として形成されている。また、嗅球からは扁桃体や前頭葉皮質などの情動行動の発現と密接に関与する脳部位への直接的な神経投射が存在する。ラットの嗅球を摘出後、長期隔離飼育するとラットはさまざまな行動変化を示すようになる¹⁾²⁾。具体的には新規の外部刺激に対する著明な驚愕反応や攻撃行動またはオープンフィールド上での活動亢進といった情動反応性の亢進を示すように

なる。また、これらの過剰な情動反応性は抗うつ薬の慢性投与や抗不安薬の単回投与により改善されることが知られている。しかしながら、その詳細な機序は不明である。最近われわれは、嗅球摘出による過剰な情動反応性の発現機序解明の一環として、行動薬理学的および生化学的検討により嗅球摘出マウスの精神疾患モデルとしての有用性について検討を行った。その結果、嗅球摘出マウスが不安障害を背景としたモデル動物となる可能性が示唆されたので紹介したい。

嗅球摘出マウス(OBX)の作成には4週齢のICR系雄性マウスを用いている。手術に先立ち、pentobarbital sodiumの麻酔下で頭皮を切開し、左右嗅球部位にあたる頭蓋に歯科用ドリルで穴を開けた後、左右嗅球をアスピレーターで吸引除去した。嗅球摘出後、頭皮を縫合し、2週間の集団飼育または隔離飼育を行い、その後実験に用いた。なお、実験終了時に嗅球の摘出状態および皮質領域の損傷の有無を確認し、不良な状態であるものは除外した。一方、偽手術マウス(Sham)については、頭蓋に歯科用ドリルで穴を開けることおよび嗅球を除去することを除き、それ以外は嗅球摘出マウスの作成手順に従った。また、正常マウス(Naive)を設け、嗅球摘出マウスと同様に集団飼育および隔離飼育を行った。

マウスの情動性の評価はホールボード試験を用いた⁴⁾。ホールボード試験は、動物が新奇環境

* Brain Science ④—Effects of olfactory bulbectomy in the emotional behavior of mice, using the hole-board test.

** Akiyoshi SAITOH, Ph.D., Noritaka HIROSE & Junzo KAMEI, Ph.D.: 星薬科大学薬物治療学教室〔〒142-8501東京都品川区荏原2-4-41〕; Department of Pathophysiology & Therapeutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Hoshi University, Tokyo 142-8501, Japan.

*** Mitsuhiro YAMADA, M.D., Ph.D.: 国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部; Department of Psychogeriatrics, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan.

において示す種々の探索行動を自動的に測定することが可能であり、動物の生得的な情動性やストレス刺激により惹起される情動変化を多角的にかつ定量的に解析する有用なシステムである。具体的には、ベンゾジアゼピン受容体作動薬であるジアゼパムやクロルジアゼポキシドとともに、ホールボード装置内でのマウスの探索行動の一つである穴のぞき行動を特異的に増加させる³⁾。一方、不安惹起物質として知られているベンゾジアゼピン受容体逆作動薬であるN-methyl- β -carboline-3-carboxamide (FG7142) およびmethyl- β -carboline-3-carboxylate (β -CCM) はともに穴のぞき行動を減少させる³⁾。われわれはこれまで、このホールボード装置上で示すマウスの穴のぞき行動の変化を指標として物質の抗不安作用や不安惹起作用、および疾患モデルの情動変化を明らかにしてきた^{4)~6)}。したがって、ホールボード試験における穴のぞき行動は、情動性の変化の指標として有用なモデルである。

ホールボード試験装置は、直径 3 cm の穴が等距離に 4 か所ある灰色の箱 (50×50×50cm) でできている。われわれは、自動ホールボード試験装置 (ビデオトラッキングシステム Comp ACT VAS ver. 2.1X : 室町機械株式会社製) を用い、マウスの種々の情動行動を測定した。なお、測定項目に穴覗き行動の回数 (head-dip counts)、穴覗き行動の潜時 (head-dip latency)、総行動距離 (locomotor activity)、立ち上がり行動回数 (rearing counts) を採用している。

ホールボード試験における偽手術マウスおよび嗅球摘出マウスの情動行動に及ぼす隔離飼育の影響

先ずはじめに、嗅球摘出マウスの情動行動に及ぼす隔離飼育の影響について検討した。その結果、隔離飼育した正常マウスの穴覗き回数は集団飼育した正常マウスに比べ減少し、穴覗き潜時、総行動距離、および立ち上がり回数は集団飼育した正常マウスに比べ増加した (図 1)。また同様に、隔離飼育した偽手術マウスの穴覗き回数は、集団飼育した偽手術マウスに対し減少し、穴覗き潜時、総行動距離および立ち上がり回数は集団飼育した偽手術マウスに対し増加

した。一方、隔離飼育した嗅球摘出マウスは、集団飼育した嗅球摘出マウスに対して穴覗き回数、穴覗き潜時は有意ではないものの増加傾向を示し、総行動距離および立ち上がり回数も増加した。なお、集団飼育した正常マウス、偽手術マウスおよび嗅球摘出マウスの 3 群間での穴覗き回数、穴覗き潜時、総行動距離および立ち上がり回数は有意な変化を示さなかった。しかしながら、隔離飼育した嗅球摘出マウスの穴覗き行動の回数は同条件下で飼育した偽手術マウスに対して有意に増加し、穴覗き行動の潜時は偽手術マウスに対して有意に低下した。

つまり、ホールボード試験を用いた検討により、偽手術マウスおよび嗅球摘出マウスはともに 2 週間程度の隔離飼育により、さまざまな情動行動の変化を示すことが示された。さらに興味深いことに、情動行動の中でもとくに、穴のぞき行動は、偽手術マウスと嗅球摘出マウスでまったく正反対の行動変化を示すことが明らかとなった。そこで次にわれわれは、偽手術マウスおよび嗅球摘出マウスが示す情動行動をより詳細にするために、ベンゾジアゼピン系抗不安薬である diazepam 処置による影響について検討した。さらに、抗不安様効果や抗ストレス様効果があると報告⁷⁾⁸⁾されているセロトニン-5-HT_{1A} 受容体作動薬 : (±)-8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino) tetraline hydrobromide (8-OH-DPAT) ならびに選択的オピオイド δ 受容体作動薬 : (+)-4-[(aR)-a-((2S,5R)-4-Allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-methoxybenzyl]-N, N-diethyl benzamide (SNC80) といった作用機序の異なる薬物を用い、偽手術マウスおよび嗅球摘出マウスが示す情動行動に及ぼす影響について検討した。

嗅球摘出マウスの情動行動に及ぼす各種薬物の影響

隔離飼育した偽手術マウスの穴覗き行動は diazepam (0.5 および 1 mg/kg, s.c.) の投与により有意に増加した (図 2)。また、偽手術マウスの総行動距離は 1 mg/kg の diazepam により有意な増加を示した (図 2)。なお、穴覗き潜時および立ち上がり回数は diazepam (0.5 および 1 mg/kg, s.c.) の投与により有意な変化を示さなかった (図

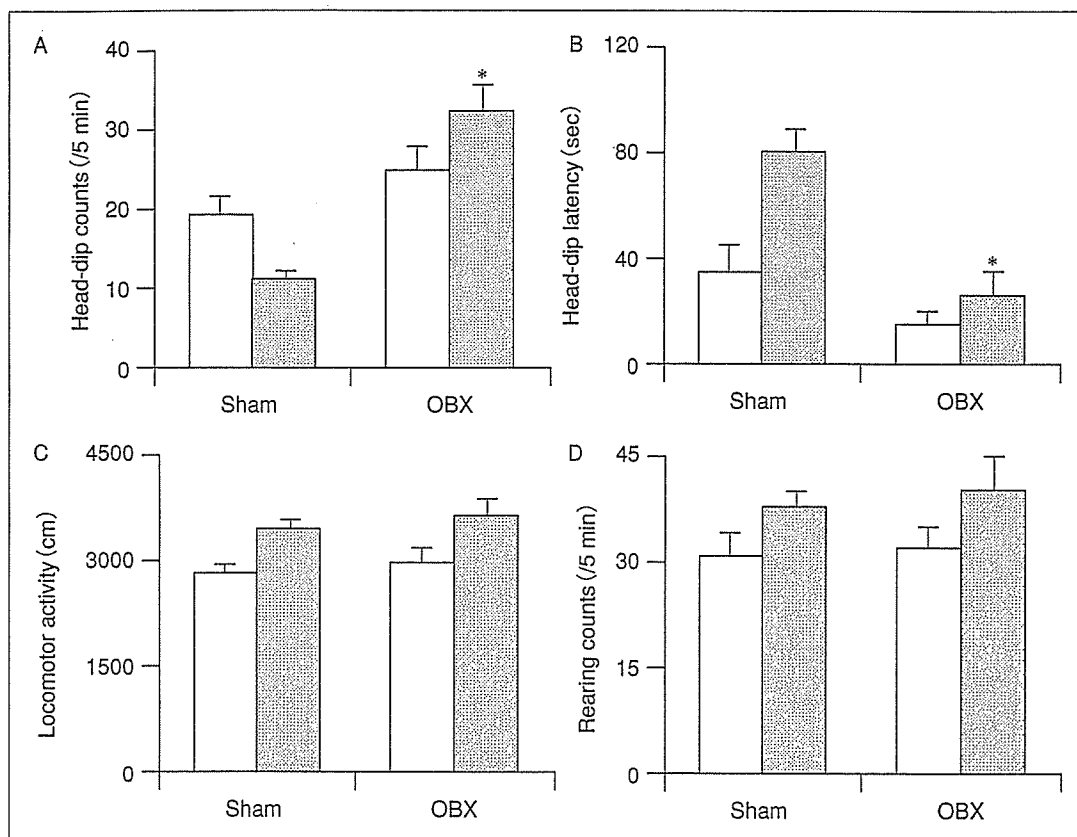


図1 ホールボード試験における偽手術マウスおよび嗅球摘出マウスの情動行動に及ぼす隔離飼育の影響。カラムはそれぞれ、オープンカラム：集団飼育群，クローズドカラム：隔離飼育群を示している。情動行動の指標に，穴覗き行動の回数(A：head-dip counts)，穴覗き行動の潜時(B：head-dip latency)，総行動距離(C：locomotor activity)，立ち上がり行動回数(D：rearing counts)を採用した。データは平均値±標準誤差を示している。* $p < 0.05$ vs. respective single-housed sham mice.

2). 一方，増加した嗅球摘出マウスの穴覗き行動は，diazepam (0.5 および 1 mg/kg, s.c.) の投与により用量依存的かつ有意に低下し，1 mg/kg のdiazepam処置により正常マウスのそれと同程度まで低下した。なお，穴覗き行動の潜時，総行動距離および立ち上がり回数はdiazepam (0.5 および 1 mg/kg, s.c.) の投与により有意な変化を示さなかった。

ラット長期隔離飼育により，高架式十字迷路試験におけるオープンアームでの探索行動の減少，明暗試験における明箱での探索行動の減少，また，オープンフィールド試験における装置中央部での探索行動の減少や自発運動量の増加といった，さまざまな不安関連行動の増加が認められることが報告されている^{9)~11)}。これらの行動変化は長期隔離飼育することで慢性的にストレスが負荷された結果，不安関連行動の増加と

して認められると考えられている。本検討において，隔離飼育した正常マウスの穴覗き行動は集団飼育した正常マウスに比べ有意に低下した。さらに，隔離飼育した偽手術マウスの穴覗き行動も同様に，集団飼育した偽手術マウスに比べ有意に低下した。隔離飼育した正常マウスおよび偽手術マウスの穴覗き回数の低下はともに，ベンゾジアゼピン系抗不安薬である diazepam 0.5mg/kgの処置により総行動距離および立ち上がり回数になんら影響を与えずに正常マウスと同程度まで改善した。これらの結果は，隔離飼育した正常マウスおよび偽手術マウスで認められた穴覗き行動の低下が隔離飼育により誘発された不安関連行動を示していることを示唆している。

一方，隔離飼育した嗅球摘出マウスの穴覗き行動は同条件下で飼育された偽手術マウスの間

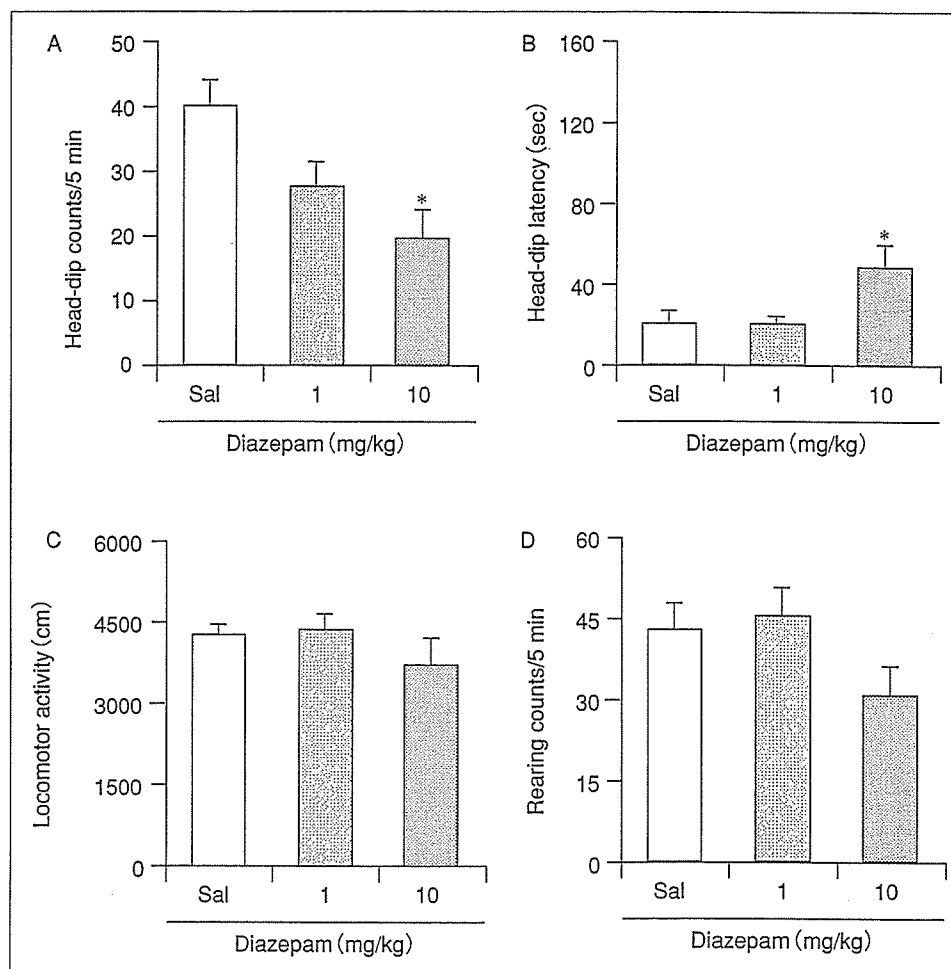


図2 嗅球摘出マウスの情動行動に及ぼすジアゼパムの影響

情動行動の指標に、穴覗き行動の回数(A: head-dip counts)、穴覗き行動の潜時(B: head-dip latency)、総行動距離(C: locomotor activity)、立ち上がり行動回数(D: rearing counts)を採用した。嗅球摘出後2週間の隔離飼育を行った後に試験に用いた。なお、ジアゼパム(0.5~1 mg/kg)は、ホールボード試験開始30分前に皮下に処置した。データは平均値±標準誤差を示している。* $p < 0.05$ vs. respective single-housed sham mice.

で有意な亢進が認められた。このことは、ホールボード試験におけるマウスの習性を考慮すると不安関連行動の減少として捉えられる。しかしながら、嗅球摘出ラットでは、高架式十字迷路試験におけるオープンアームでの探索行動の減少、社会性行動試験における社会性行動の減少といった不安関連行動の増加が認められることが報告されている¹⁾²⁾。さらに本検討において、嗅球摘出マウスで認められた穴覗き行動の有意な増加は、抗不安薬である diazepam によって総行動距離に影響を与えずに、正常マウスの穴覗き行動と同程度まで回復した。したがって、ホールボード試験で認められた嗅球摘出マウスの穴

覗き行動の増加は、偽手術マウスと同様に不安関連行動の増加を示している可能性が考えられた。

近年、5-HT_{1A}受容体やオピオイドδ受容体が情動行動の発現に密接に関与していることが明らかになりつつある。具体的には、マウスに拘束ストレス刺激を負荷すると、ホールボード装置内での探索行動の低下が認められるが、このストレス刺激により低下した情動性は、ベンゾジアゼピン受容体作動薬やセロトニン5-HT_{1A}受容体作動薬の前処置により抑制されることが報告されている³⁾⁷⁾。また、オピオイドδ受容体内因性リガンドやオピオイドδ受容体のノックアウト

トマウスが激しい攻撃行動や高架式ゼロ字迷路上で不安関連行動を示すこと¹²⁾¹³⁾、また、オピオイド δ 受容体拮抗薬が高架式十字迷路試験においてラットの不安関連行動を亢進させることが報告されている¹⁴⁾。そこで次に、嗅球摘出マウスの穴覗き行動の亢進が不安関連行動を示していることをより明確にするために、選択的5-HT_{1A}受容体作動薬である8-OH DPATおよびオピオイド δ 受容体作動薬であるSNC80を用いて、嗅球摘出マウスの穴覗き行動に及ぼす影響について検討を行った。その結果、嗅球摘出マウスにおいて認められた有意な穴覗き行動の増加は、8-OH DPATの投与により用量依存的に低下し、正常マウスのそれと同程度まで低下した。さらに、オピオイド δ 受容体作動薬であるSNC80の投与によっても同様に低下し、正常マウスのそれと同程度まで低下した。一方、穴覗き行動の潜時、総行動距離および立ち上がり回数は、8-OH DPATおよびSNC80の投与によりなんら変化を示さなかった。すなわち、8-OH DPATおよびSNC80はジアゼパム処置と同様、増加した嗅球摘出マウスの穴覗き行動を特異的に正常マウスと同程度まで改善することが示された。

一般的にホールボード試験ではホールボード装置上での照度の強度に応じて穴覗き行動は抑制を示す。この穴覗き行動の抑制はホールボード装置上での穴を覗くか否かの葛藤状態を反映した不安関連行動であると考えられている。しかしながら、さらに強い不安や嫌悪状態となる強度な照度条件では穴覗き行動は反対に亢進を示すことが報告されている¹⁵⁾。すなわち、ホールボード試験における穴覗き行動は不安の強度により二相性を示すことが報告されている。Bilkei-Gorzoらは、この穴覗き行動の亢進は強い不安状態の結果、ホールボード装置上での穴に対する逃避、パニック、衝動性を反映していると報告している。また、慢性的にストレス刺激を負荷されたマウスは、単回のストレス刺激を負荷させた時の穴のぞき行動と反対に、ホールボード装置上において穴のぞき行動を亢進させることが報告されている¹⁶⁾。つまり、隔離飼育した偽手術マウスの穴覗き行動の抑制はホールボード装置上での穴を覗くか否かの葛藤状態を反映した

不安関連行動であると考えられ、一方、隔離飼育した嗅球摘出マウスは、隔離飼育した偽手術マウスに比べより強い不安状態もしくはストレス状態下であり、その結果、ホールボード装置上での穴に対する逃避、パニック、衝動性を反映した不安関連行動を示したと考えられる。

これらの検討から隔離飼育した嗅球摘出マウスは、ホールボード装置上での穴覗き行動や探索行動、立ち上がり行動といった種々の情動行動を著明に亢進させていることが明らかとなった。さらに、偽手術マウスと比較して増加した嗅球摘出マウスの穴覗き行動は、抗不安薬であるdiazepamおよび異なる作用機序の抗不安作用を有する薬物である8-OH DPATやSNC80によっても改善を示した。したがって、嗅球摘出マウスにおいて認められた穴覗き行動の増加は不安関連行動の亢進を示している可能性を示唆することができた。

おわりに

感情障害や不安障害といった機能的な精神障害の病態は未だ明確には理解されていない。その原因として、脳の高次機能であるヒトの情動性を動物モデルに正しく反映させることが困難であることがあげられる。一方で、嗅球摘出動物では、新奇物質に対する攻撃性の増加やオープンフィールド上での活動性の亢進など衝動性を示唆する行動が認められる。したがって、嗅球摘出マウスの示す種々の行動薬理的解析およびその薬物応答性から、その異常行動が不安を伴った衝動性を反映している可能性も推測される。一方で最近、実験動物が示す穴のぞき行動を、不安感受性の指標だけでなく認知や脅迫行為、衝動性などに捉える報告もなされている¹⁷⁾¹⁸⁾。今回ここで報告した動物モデルが、果たしてヒトのどの病態・疾患を反映しているのかについては推論の域を超えることはないが、今後、本モデルが不安障害を背景とした新たな精神障害のモデルとなることを期待したい。

稿を終えるにあたり、本研究の遂行に際し多大なるご協力をいただいた岡 拓磨氏および入江舞子氏に心より感謝いたします。

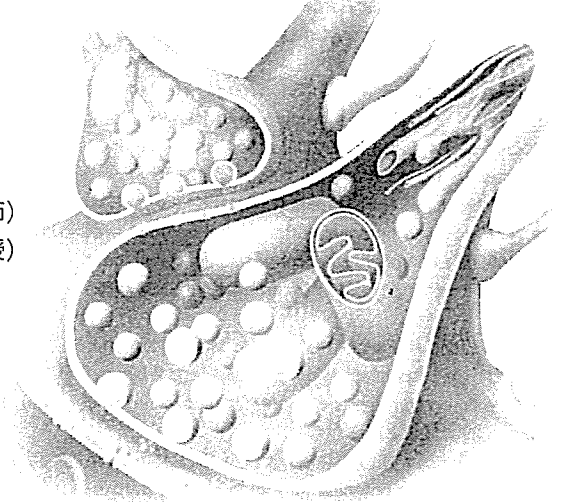
文 献

- 1) Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression : an update. *Pharmacol Ther* 1997 ; 74 : 299.
- 2) Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2005 ; 29 : 627.
- 3) Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T. Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice. *Eur J Pharmacol* 1998 ; 350 : 21.
- 4) Kamei J, Ohsawa M, Tsuji M, et al. Modification of the effects of benzodiazepines on the exploratory behaviors of mice on a hole-board by diabetes. *Jpn J Pharmacol* 2001 ; 86 : 47.
- 5) Kamei J, Matsunawa Y, Saitoh A, et al. Effects of nociceptin on the exploratory behavior of mice in the hole-board test. *Eur J Pharmacol* 2004 ; 489 : 77.
- 6) Saitoh A, Yamada M, Yamada M, et al. ROCK inhibition produces anxiety-related behaviors in mice. *Psychopharmacology* (manuscript submitted for publication).
- 7) Tsuji M, Takeda H, Matsumiya T. Different effects of 5-HT_{1A} receptor agonists and benzodiazepine anxiolytics on the emotional state of naive and stressed mice : a study using the hole-board test. *Psychopharmacology* 2000 ; 152 : 157.
- 8) Saitoh A, Kimura Y, Suzuki T, et al. δ -opioid agonist, in behavioral models in rodents. *J Pharmacol Sci* 2004 ; 95 : 374.
- 9) Wright IK, Upton N, Marsden CA. Resocialisation of isolation reared rats does not alter their anxiogenic profile on the elevated X-maze model of anxiety. *Physiol Behav* 1991 ; 50 : 1129.
- 10) Ahmed SH, Stinus L, Le Moal M, et al. Social deprivation enhances the vulnerability of male Wistar rats to stressor- and amphetamine-induced behavioral sensitization. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 ; 117 : 116.
- 11) Moyer KE, Korn JH. Behavioral effects of isolation in the rat. *Psychonomic Science* 1965 ; 3 : 503.
- 12) Filliol D, Ghozland S, Chluba J, et al. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 195.
- 13) Ragnauth A, Schuller A, Morgan M, et al. Female preproenkephalin-knockout mice display altered emotional responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 1958.
- 14) Saitoh A, Yoshikawa Y, Onodera K, et al. Role of δ -opioid receptor subtypes in anxiety-related behaviors in the elevated plus-maze in rats. *Psychopharmacology* 2005 ; 182 : 327.
- 15) Bilkei-Gorzo A, Gyertyan I. Some doubts about the basic concept of hole-board test. *Neurobiology (Bp)* 1996 ; 4 : 405.
- 16) 辻 稔, 武田弘志, 松宮輝彦. 基礎医学研究における情動性評価法 : ホールボード試験の有用性. *日薬理誌* 2005 ; 126 : 88.
- 17) Hoshino K, Uga DA, de Paula HM. The compulsive-like aspect of the head dipping emission in rats with chronic electrolytic lesion in the area of the median raphe nucleus. *Braz J Med Biol Res* 2004 ; 37 : 245.
- 18) Becker A, Grecksch G. Pharmacological treatment to augment hole board habituation in prenatal Vitamin D-deficient rats. *Behav Brain Res* 2006 ; 166 : 177.

* * *

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

福井 直樹 (新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野)
鈴木雄太郎 (新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野講師)
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教授)



P o i n t

- 抗うつ薬の治療反応性や副作用発現には個人差があり、薬剤の選択基準および投与量についての科学的根拠は十分に得られていない。この問題に対処するために、ゲノムレベルから薬物の反応性や副作用の発現を予測しようとする薬理遺伝学的研究が行われている。
- その薬理遺伝学的研究は、抗うつ薬の代謝に関与すると考えられる遺伝子(薬物動態学的研究)を対象としたものと、抗うつ薬の作用に関与すると考えられる遺伝子(薬力学的研究)を対象としたものに大きく分けられる。
- 薬物動態学的研究としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の代謝に関与する各種チトクロームP450(CYP)遺伝子が中心に研究されており、薬物動態を予測するさまざまなCYP遺伝子多型が同定されてきている。
- 薬力学的研究では、SSRIやセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)の作用に関連のあるセロトニントランスポーターや各種セロトニン受容体などが中心に研究され、SSRIやSNRIの効果・副作用を予測できる可能性が示されつつある。
- 各種遺伝子多型と効果・副作用の関係について追認されたものは決して多くない。その原因の一つに、サンプルサイズの問題があり、今後は多施設が共同で行なう大規模研究が望まれる。
- 同一用量であっても個体間で大きな血中濃度のばらつきが存在し、それが臨床効果・副作用の発現に影響を及ぼすため、研究対象となる薬剤の血中濃度および代謝に関与する薬物動態学的因子を、薬力学的因子と同時に解析することが望まれる。

うつ病の生涯有病率は約10%と非常に高く、うつ病が原因となる社会機能低下や自殺は重大な社会問題となっている。うつ病治療は抗うつ薬による薬物療法が主体となっており、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRI) であるフルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンやセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor ; SNRI) であるミルナシブランなどの新規抗うつ薬がわが国でも登場し、第一選択薬として使用されている。しかしながら、抗うつ薬の治療反応性や副作用発現には個人差があり、薬剤の選択基準および投与量についての科学的根拠は十分に得られていないのが現状である。この問題に対処するために、ゲノムレベルから薬物の反応性や副作用の発現を予測しようとする薬理遺伝学的研究が行われており、抗うつ薬の代謝(薬物動態)や作用(薬力学)に関連のある遺伝子を対象とした研究がその中心となっている。さらに最近では、ゲノムを包括的に解析し、薬物の反応性や副作用の発現に関与する遺伝子を探索する方法も注目されているが、コストの問題や莫大な数の偽陽性を排除することの困難さなどが障害となり広く行われるに至っていない。

本稿では、うつ病治療の第一選択となっているSSRIおよびSNRIに関する薬理遺伝学的研究を中心に、当施設の検討結果を提示しながら、現在知られている代表的な知見を概説する。

遺伝子情報を用いた薬物動態の予測

SSRIは各種チトクロームP450 (CYP) が代謝に

関与しているとされており、各種CYPを対象とした薬理遺伝学的研究が行われている。例えば、フルボキサミン50mg単回投与を用いた研究では、CYP2D6代謝活性とフルボキサミン薬物動態との間に有意な関係を報告しており、フルボキサミン代謝にCYP2D6が関与することが示唆されている^{1,2)}。さらに、フルボキサミン50mg単回投与を用いた研究で、喫煙者が非喫煙者に比べてフルボキサミン血中濃度が有意に低くなることも報告されており³⁾、喫煙によりCYP1A2が誘導されることからフルボキサミン代謝にCYP1A2が関与していることも示唆されている。一方で、フルボキサミン200mg/日を用いた研究では、CYP2D6および喫煙はフルボキサミン代謝に有意な影響を与えなかったと報告している⁴⁾。

当施設では、フルボキサミン50、100、150および200mg/日の用量別に対象を分けて、CYP2D6遺伝子多型および喫煙がフルボキサミン代謝に与える影響を検討した。その際、CYP2D6遺伝子多型として、活性が正常な*1と活性が低下する*10および活性が消失する*5を同定し、変異アレル0個群(*1/*1)、変異アレル1個群(*1/*5、*1/*10)および変異アレル3個群(*5/*10、*10/*10)の3つの遺伝子型に分類した。その結果、50mg/日(図1)および100mg/日でCYP2D6遺伝子型のフルボキサミン血中濃度に対する強い影響を認め、150mg/日と200mg/日では有意な影響を認めるもののその程度は減弱していた。また、喫煙(20本/日以上)は50mg/日でのみフルボキサミン血中濃度に対する有意な影響を認めた(図2)。フルボキサミン用量増加により、CYP2D6遺伝子型およびCYP1A2を誘導する喫煙の影響が減弱するのは、CYP2D6とCYP1A2活性の飽和現象が関与していると考えられる。実際

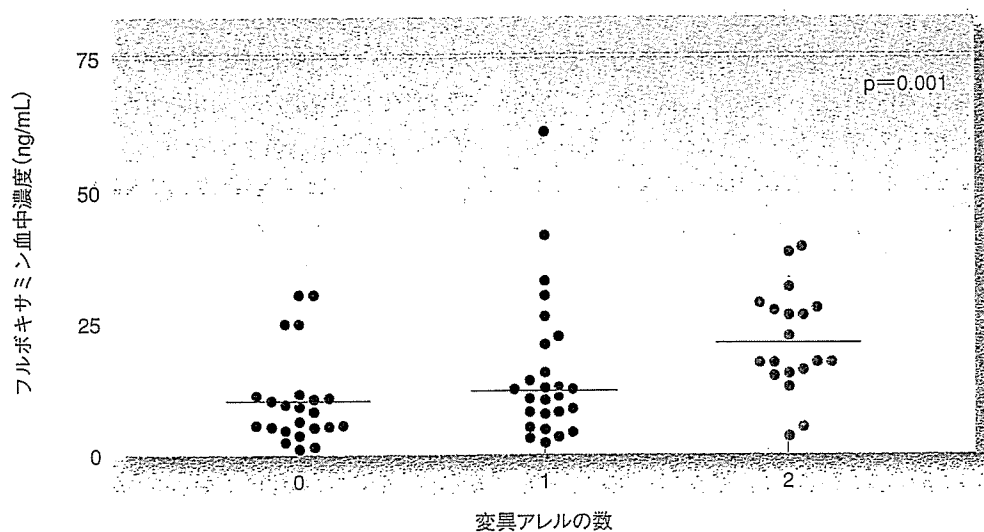


図1 フルボキサミン50mg/日投与におけるフルボキサミン血中濃度に対するCYP2D6遺伝子型の影響

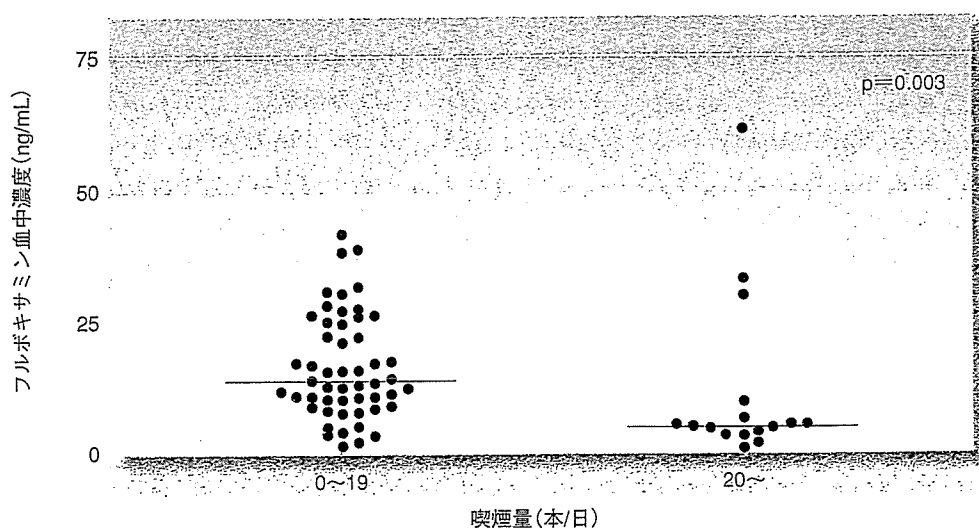


図2 フルボキサミン50mg/日投与におけるフルボキサミン血中濃度に対する喫煙の影響

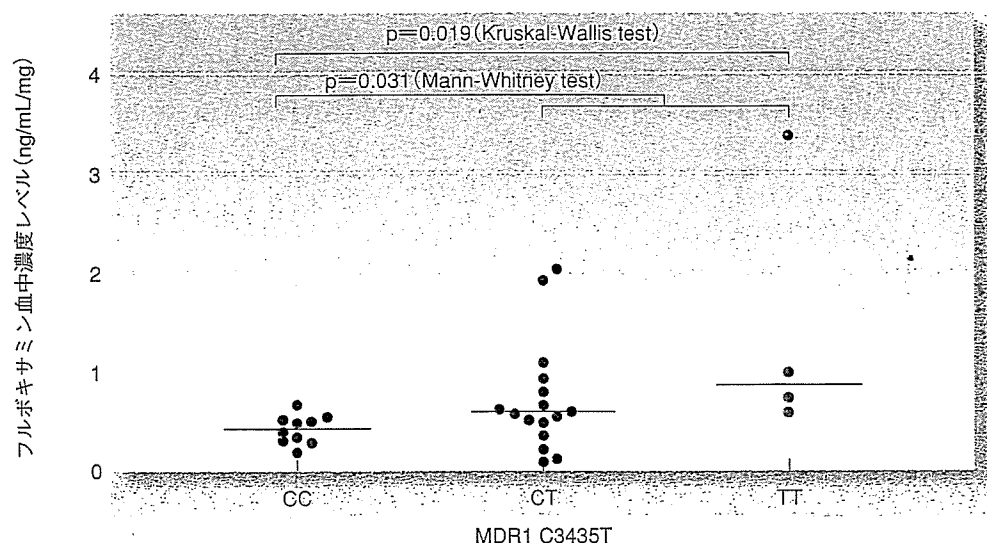


図3 フルボキサミン200mg/日投与におけるMDR1 C3435Tとフルボキサミン血中濃度との相関

に、フルボキサミン用量が増加すると血中濃度はnon-linearに増加するが、この現象にはCYP2D6およびCYP1A2活性の飽和現象が関与していると考えられている。

さらに当施設では、腸管からの薬剤吸収に関与するP-glycoproteinをコードするmultiple drug resistance 1 (MDR1) 遺伝子多型 (C3435T) とフルボキサミン血中濃度との関係を用量別に検討した。その結果、高用量の200mg/日のみでC3435T多型のフルボキサミン血中濃度に対する有意な影響を認めた(図3)。フルボキサミン高用量では、代謝活性が飽和するCYP2D6およびCYP1A2に代わり、P-glycoproteinがフルボキサミン血中濃度に大きな影響をもつ可能性が示唆された。しかし、フルボキサミンがP-glycoproteinの器質であることを示した報告はこれまでになく、

今後のさらなる研究が必要である。

パロキセチンの代謝には少なくとも2つの経路が関与しており、1つはCYP2D6の関与する飽和型の代謝経路であり、もう一つはCYP2D6以外のCYPによる代謝経路であるとされている。

当施設では、パロキセチン血中濃度とCYP2D6遺伝子型との関係を検討したが、パロキセチン10mg/日内服時には変異アレルである*10の保有群が変異アレル非保有群よりも有意に血中濃度が高いという結果を得た(図4)⁵⁾。しかし、パロキセチンを20mg/日以上内服時にはパロキセチン血中濃度とCYP2D6遺伝子型との間に関係を認めず、この現象にはCYP2D6活性の飽和が関与していると考えられた。

セルトラリンの代謝にはCYP2D6、2C19、2C9、2B6、3A4などのいくつかのCYPが関与するとさ

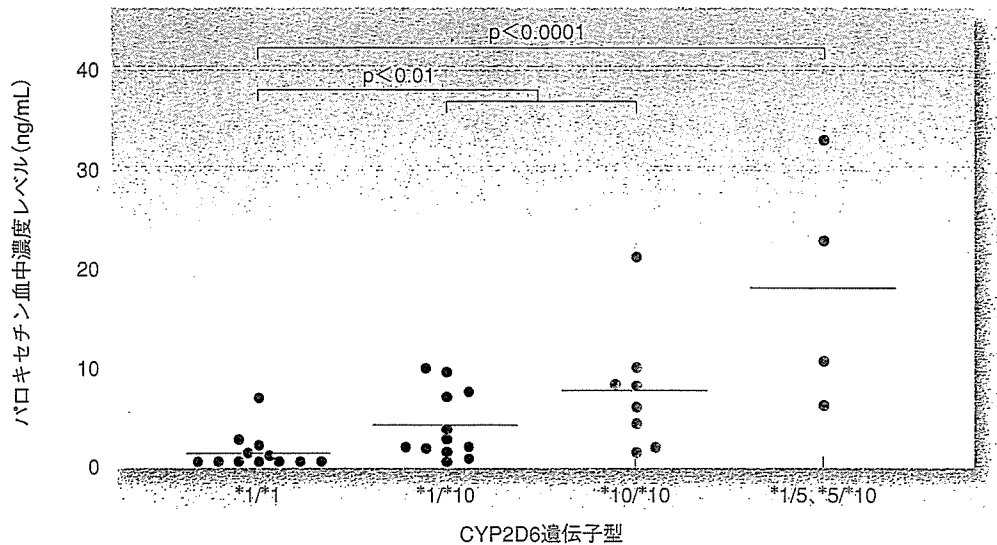


図4 パロキセチン10mg/日投与におけるCYP2D6遺伝子型とパロキセチン血中濃度との相関
(文献5より引用)

れている⁶⁾。したがって、一つのCYPの活性変化は、セルトラリン代謝にそれほど大きな影響を与えないと考えられる。

遺伝子情報を用いた効果・副作用の予測

1. セロトニントランスポーター(5-HTT) 遺伝子

SSRIおよびSNRIの作用部位である5-HTTに関する報告は多く、プロモーター領域における5HTT-linked polymorphic region (5-HTTLPR) が特に注目されている。5-HTTLPRは、20～23bpの繰り返しを14回もつshort type (S型) と、16回もつlong type (L型) が存在するとされてい

る。Smeraldiらはうつ病患者を対象とした研究で、5-HTTLPRのL型がフルボキサミンに対する良好な反応性と関係していたと報告した⁷⁾。同じSSRIであるパロキセチンについても、L型が良好な治療反応性と関係していたと報告された⁸⁾。

一方、韓国人を対象にした研究では、S/S型を有する群で有意にパロキセチンの効果が優れていたとの報告があり⁹⁾、わが国でもS型を有する個体でフルボキサミンの効果が良好であったと報告されている¹⁰⁾。欧米と逆の結果になり注目を集めたが、アジア人種を対象としたその後の研究では見解が一定していない^{11,12)}。

5-HTTのsecond intronにおけるVNTRは、16～17bpの繰り返しが9回 (STin2.9)、10回 (STin2.10)、12回 (STin2.12) のアレルが存在す

る。韓国の研究では、STin2.12型をホモで有している大うつ病患者ほど、フルボキサミンまたはパロキセチンに良好な反応が得られたと報告している¹³⁾。しかし日本人を対象とした研究では、VNTR多型とフルボキサミンの反応性との関連は認められないと報告されており¹⁴⁾、一定した結論に至っていない。

5-HTTと副作用に関しては、Takahashiらが5-HTTLPRおよび5-HTT-VNTRとフルボキサミンによる嘔気出現の関連を検討しているが、有意な関連は認めなかったと報告している¹⁵⁾。Perlisらは5-HTTLPRとフルボキサミンによる不眠と焦燥感の発現の関連を調べ、S型が不眠と焦燥のリスクファクターとなると報告している¹⁶⁾。

2. 5-HT2A受容体遺伝子

5-HT2A受容体遺伝子とSSRIの薬理遺伝学的研究についていくつかの報告が存在する。Minovらは、抗うつ治療（三環系抗うつ薬やSSRI、電気痙攣療法など）の反応性と102T/C多型の関係を調べたが、Cアレルを有する遺伝子型がT/T型よりも抗うつ治療の反応が良好であったと報告している¹⁷⁾。日本人を対象としたSatoらの研究では、102T/C多型とほぼ完全な連鎖不平衡の関係にある-1438A/G多型がフルボキサミンの治療反応性に与える影響を検討したが、有意な相関は認めなかったと報告している¹⁸⁾。一方、最近のKatoらの報告では、-1438A/G多型のG/G型とフルボキサミンおよびパロキセチンの良好な治療反応性との関連を報告しており¹²⁾、一定の見解は得られていない。

5-HT2A受容体遺伝子多型と抗うつ薬の副作用については、Murphyらが102T/C多型とパロキセチンの副作用との関連について検討している

が、Cアレルを有する群で副作用による治療の中断が有意に多かったと報告している¹⁹⁾。先程のKatoらの報告では、-1438A/G多型のG/G型がパロキセチン誘発性の吐気との関連を報告している¹²⁾。

当施設では、-1438A/G多型がフルボキサミンによる消化器系副作用の出現に与える影響を調べた。その結果、A/G、G/G遺伝子型はA/A型に比べてそれぞれ2.17、2.93倍副作用出現頻度が高かった²⁰⁾。

3. 5-HT1A受容体遺伝子

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²¹⁾、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が示唆されている²²⁾。当教室では、5-HT1A受容体遺伝子のGly272Asp多型とフルボキサミンの臨床効果について検討した。その結果、Aspアレルはうつ症状の改善の仕方に影響を与え、特に治療2週目においてAspアレルをもつ個体ではハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Scale ; HAM-D) の改善率が特に良好であった²³⁾。

最近、5-HT1A受容体遺伝子のプロモーター領域にある-1019C/G多型とSSRIの臨床効果との関連が報告されている²⁴⁻²⁶⁾。アジア人種において、この-1019C/G多型はGly272Asp多型と強い連鎖不平衡あることを示した報告もあり²⁷⁾、今後は、両多型を含む5-HT1A受容体遺伝子多型を包括的に解析し、SSRIの臨床効果に及ぼす本遺伝子の影響を調べる必要がある。

4. 5-HT3受容体遺伝子

抗がん剤による吐気に5-HT3受容体アンタゴニストが有効であることから、当施設ではパロキセチンによる吐気と5-HT3Aおよび5-HT3B受容体遺伝子多型との関連を調べた。そして5-HT3B受容体遺伝子のTyr129Ser多型において、Tryアレルを有する群で有意に吐気の出現頻度が高いという結果を得た²⁸⁾。

また、最近の日本人うつ病患者を対象とした研究で、5-HT3Aの178C/C遺伝子型とフルボキサミンおよびパロキセチンの良好な治療反応性との関連が報告された¹²⁾。

5. ノルエピネフリントランスポーター遺伝子

SNRIであるミルナシプランはノルエピネフリントランスポーターに作用することから、Yoshidaら²⁹⁾はミルナシプランの治療反応性とノルエピネフリントランスポーター遺伝子の-182T/Cおよび1287G/A多型との関係を検討している。その研究では、1287G/A多型においてA/A型が他の遺伝子型に比べて有意に治療効果の出現が遅いと報告している。また、有意差は認めなかったものの、-182T/C多型においてC/C型は治療反応性がよくない傾向にあるとも報告している。

6. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 遺伝子

近年、うつ病患者の海馬体積が減少していることや³⁰⁾、抗うつ薬の慢性投与が海馬の神経細胞新生を促進させることなどを示唆する報告がなされている³¹⁾。抗うつ薬が神経伝達物質に影響を与えることから始まり、どのようなカスケードで神経細胞新生という現象に結びつくかに興味注がられている。例えば、BDNFはこのカスケード

への関与が強く示唆されているが、最近の日本人うつ病患者を対象とした研究で、BDNF遺伝子のG196A (Val66Met) 多型と、フルボキサミンおよびミルナシプランの臨床効果との関連を示した研究が存在する³²⁾。今後はさらに神経伝達物質以後のカスケードに関与する遺伝子を対象とした薬理遺伝学的研究が進むであろう。

薬物動態学的因子と薬力学的因子を同時に解析する意義

すでに述べたように、われわれは5-HT2A受容体遺伝子の-1438A/G多型がフルボキサミンによる消化器系副作用に有意な影響を与えていることを示したが、さらにフルボキサミン代謝に関与するCYP2D6遺伝子型を表現型によってnormal metabolizer (*1/*1, *1/*10)、lower metabolizer (*10/*10, *1/*5, *5/*10)に分けて、そのCYP2D6遺伝子型と-1438A/G多型を組み合わせる解析を行った。その結果、lower metabolizerでA/GまたはG/G遺伝子型をもつ個体の副作用出現リスクは、normal metabolizerでA/A遺伝子型をもつ個体に比べてそれぞれ4.15、4.24倍であった(図5)²⁰⁾。したがって、薬力学的因子である-1438A/G多型のみを解析したときよりも、そこに薬物動態学的因子であるCYP2D6遺伝子型を加えて解析したほうが、フルボキサミンによる消化器系副作用のより強い予測因子となることが明らかとなった。

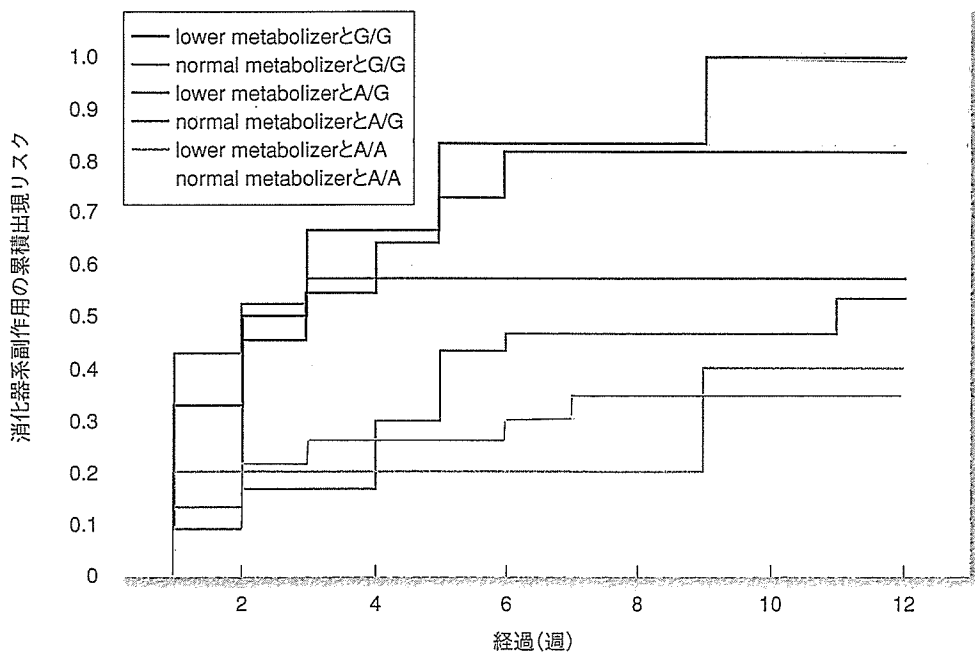


図5 フルボキサミンによる消化器系副作用の12週間の累積出現リスクにおける5-HT_{2A}受容体遺伝子の-1438A/G多型とCYP2P6遺伝子の組み合わせによる影響(文献20より引用)

■ おわりに

現在のところ、各種遺伝子多型と治療反応性または副作用の発現の関係について追認されたものは決して多いとはいえない。その原因の一つに、サンプルサイズの問題がある。治療反応性や副作用の発現は、一つの遺伝子で決まるのではなく複数の遺伝子および環境要因が関与しており、研究対象とした遺伝子の影響が小さいと、小さなサンプルサイズではその影響を検出できない場合があると考えられる。したがって、多施設が共同で行う大規模研究が望まれる。

また、薬物動態学的因子と薬力学的因子を同時に解析した研究はこれまでのところ少数であり、薬力学的研究のほとんどは薬剤の投与量に基づく研究である。しかし、同一用量であっても個体間で大きな血中濃度のばらつきが存在し、それが臨床効果・副作用の発現に影響を及ぼすため、臨床効果・副作用と薬剤作用部位をコードする遺伝子との関連を正確に検出できない可能性がある。したがって、研究対象となる薬剤の血中濃度および代謝に関与する薬物動態学的因子を、薬力学的因子と同時に解析することが望まれる。

文献

- 1) Carrillo JA, Dahl ML, Svensson JO, Alm C, Rodriguez I, Bertilsson L. Disposition of fluvoxamine in humans is determined by the polymorphic CYP2D6 and also by the CYP1A2 activity. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 183-90.
- 2) Spigset O, Granberg K, Hagg S, Norstrom A, Dahlqvist R. Relationship between fluvoxamine pharmacokinetics and CYP2D6/CYP2C19 phenotype polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 129-33.
- 3) Spigset O, Carleborg L, Hedenmalm K, Dahlqvist R. Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 399-403.
- 4) Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, et al. Effects of the CYP2D6 genotype and cigarette smoking on the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxaminic acid in Japanese depressed patients. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 463-8.
- 5) Sawamura K, Suzuki Y, Someya T. Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 553-7.
- 6) Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards sub-population-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173-92.
- 7) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 508-11.
- 8) Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 105-7.
- 9) Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000; 11: 215-9.
- 10) Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 383-6.
- 11) Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, Lin CH, Hong CJ. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1115-9.
- 12) Kato M, Fukuda T, Wakeno M, Fukuda K, Okugawa G, Ikegami Y, et al. Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 186-95.
- 13) Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000; 11: 215-9.
- 14) Ito K, Yoshida K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al. A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to fluvoxamine. *Psychiatry Res* 2002; 111: 235-9.
- 15) Takahashi H, Yoshida K, Ito K, Sato K, Kamata M, Higuchi H, et al. No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 477-81.
- 16) Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, Wan YJ, Lamon-Fava S, Lin KM, et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 879-83.
- 17) Minov C, Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Schwarz MJ, Zill P, et al. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2001; 303: 119-22.
- 18) Sato K, Yoshida K, Takahashi H, Ito K, Kamata M, Higuchi H, et al. Association between -1438G/A promoter polymorphism in the 5-HT (2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 136-40.
- 19) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1830-5.
- 20) 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* 2006; 31: 825-31.
- 21) Dawson LA, Nguyen HQ, Smith DL, Schechter LE. Effect of chronic fluoxetine and WAY-100635 treatment on serotonergic neurotransmission in the frontal cortex. *J Psychopharmacol* 2002; 16: 145-52.
- 22) Perez V, Gilaberte I, Faries D, Alvarez E, Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 1997; 349: 1594-7.
- 23) 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* 2004; 4: 283-6.
- 24) Serretti A, Artioli P, Lorenzi C, Pirovano A, Tubazio V, Zanar-

- di R. The C(-1019)G polymorphism of the 5-HT1A gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 453-60.
- 25) Lemonde S, Du L, Bakish D, Hrdina P, Albert PR. Association of the C(-1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 501-6.
- 26) Hong CJ, Chen TJ, Yu YW, Tsai SJ. Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 27-33.
- 27) Yu YW, Tsai SJ, Liou YJ, Hong CJ, Chen TJ. Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 498-503.
- 28) 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* 2006; 6: 351-6.
- 29) Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, Kamata M, Ito K, Sato K, et al. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1575-80.
- 30) Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 598-607.
- 31) Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-10.
- 32) Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, et al. The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *J Psychopharmacol* 2006; in press.

精神疾患とメタボリック・シンドローム

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*

抄録：精神科領域においては、以前より統合失調症患者やうつ病患者で心血管疾患による死亡率が一般人口に比べ高かった。また、少数ではあるが統合失調症患者でメタボリック・シンドロームの有病率の高さを示す報告がある。向精神薬がメタボリック・シンドロームの発症に与える影響が多数報告されているが、精神疾患そのものもメタボリック・シンドロームの発症に影響を与えていると考えられる。過去の研究から、精神疾患におけるHPA axisの調節障害、うつ病患者における交感神経系の活動性の増加、精神疾患とメタボリック・シンドロームの構成因子との間の遺伝学的共通性、統合失調症やうつ病における身体の活動性低下などが、単独あるいは複合してメタボリック・シンドロームを発症させることが示唆される。精神疾患患者の診療にあたっては、メタボリック・シンドロームの予防、発見、早期介入へのより一層の配慮が必要である。

臨床精神薬理 10: 387-393, 2007

Key words : *metabolic syndrome, schizophrenia, depressive disorder*

I. はじめに

以前より動脈硬化の原因として、高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常 (Impaired glucose tolerance: 以下 IGT) などの個々の危険因子について検討が行われてきた。その後、個々の危険因子はその程度が軽くても、重複した場合には動脈硬化性疾患の発症にとって大きなリスクになることが多くの疫学研究で明らかにされてきた。また、これらの危険因子の重積は偶然ではなく、その背後

にあるインスリン抵抗性、高インスリン血症、内臓脂肪蓄積などが中心病態であることがわかってきた。1980年代後半よりこうした病態が、*syndrome X*³⁾, *deadly quartet* (死の四重奏)¹⁸⁾, *insulin resistance syndrome* (インスリン抵抗性症候群)¹⁹⁾, *内臓脂肪症候群*²²⁾などの名称で発表された。これらの概念を統一してメタボリック・シンドロームという名称が提案され、1999年にはWHO (世界保健機関) の診断基準が発表された。メタボリック・シンドロームは日本人の死因の第1位を占める心血管疾患 (心筋梗塞, 脳梗塞など) の主要な原因になっていると考えられているが、本邦では2005年にメタボリック・シンドロームの診断基準²⁵⁾が発表され、日本人の有病者が約940万人、予備軍が約1,020万人存在するとの統計が発表されたこともあり、医療者のみならず一般人口にも大きな衝撃を与えたことは記憶に新しい。

Mental disorders and metabolic syndrome.

*新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野
 [〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757]

Junzo Watanabe, Yutaro Suzuki, Kazushi Sawamura, Takuro Sugai, Naoki Fukui, Shin Ono, Toshiyuki Someya: Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 757, Asahimachidori-ichibancho, Niigata, 951-8510, Japan.

表1 統合失調症患者におけるメタボリック・シンドロームの有病率

| 報告者 | 報告年 | 調査国 | 対象者数 | 平均年齢 | メタボリック・シンドロームの頻度 | 備考 |
|----------------------------|------|---------|------|-------|------------------|------|
| Heiskanen ら ¹⁶⁾ | 2003 | フィンランド | 35 | 44歳 | 37% | |
| McEvoy ら ²⁴⁾ | 2005 | アメリカ合衆国 | 689 | 40歳 | 41% | |
| Saari ら ³⁷⁾ | 2005 | フィンランド | 31 | 31歳のみ | 19% | |
| Meyer ら ²⁹⁾ | 2006 | アメリカ合衆国 | 80 | 49歳 | 51% | 男性のみ |
| Hägg ら ¹⁵⁾ | 2006 | スウェーデン | 269 | 46歳 | 35% | |

精神科領域においては、以前より統合失調症患者において高頻度に肥満を認めていた²¹⁾ことや、統合失調症患者では、心血管疾患による死亡率が一般人口に比べ高かった¹²⁾ことが報告されてきた。また、特に新規抗精神病薬服用患者においてIGTの出現頻度が高いことが報告されている⁵⁾ことから、内科領域以上にメタボリック・シンドロームへの関心が高まったといっても過言ではない。精神疾患患者におけるメタボリック・シンドロームを理解するためには、精神疾患そのものがメタボリック・シンドロームの発症に与える影響と、向精神薬がメタボリック・シンドロームの発症に与える影響について考察する必要がある。本章では、精神科領域の主要な疾患である統合失調症とうつ病を取り上げ、精神疾患そのものがメタボリック・シンドロームの発症に与える影響を考察する。

II. 精神疾患とメタボリック・シンドローム関連因子

統合失調症患者の死因の60%以上は心血管疾患のような病死であると考えられているが、統合失調症患者において病死による死亡率は一般人口の約2倍で、特に心血管疾患による死亡率は、一般人口の1.9倍に上る⁹⁾。また、うつ病患者が将来冠動脈疾患を発症するリスクはうつ病ではない人の1.5倍から2倍に上ることが、いくつかの研究によって報告されている。Penninx ら³²⁾は、冠動脈疾患を持たない2,397人を対象に4年間にわたって追跡調査を行い、うつ病と診断されていた患者はうつ病と診断されていなかった患者に比べて、心臓疾患で死亡する危険性が3.9倍高かったと報

告している。

一方、統合失調症患者では一般人口に比べ、メタボリック・シンドロームの有病率が高いとの報告があり(表1)、メタボリック・シンドロームの有病率の高さが統合失調症患者で心血管疾患による死亡率が高い原因の1つになっていることが示唆される。しかし、大規模で統合失調症とメタボリック・シンドロームとの関係を直接調査した研究は少ない。また、うつ病に関しては、メタボリック・シンドロームとの直接的な関係を調査した報告はほとんどない。

したがって本章では、内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性など、メタボリック・シンドロームを構成する因子や、それらに関連する因子と精神疾患との関係を概説することにより、メタボリック・シンドロームと精神疾患との関係を考察することとする。

1. 精神疾患と内臓脂肪蓄積

以前より、統合失調症は肥満を誘発すると報告されており^{1,8,19)}、一方で肥満によって誘発される疾患の原因は、皮下脂肪ではなく内臓脂肪の増加が原因であると考えられている³⁶⁾。Thacore ら³⁹⁾は、統合失調症患者15人の内臓脂肪と、年齢、運動量、食事量、喫煙、アルコール摂取を一致させた統合失調症でない対照者の内臓脂肪とを、腹部CTを用いて比較した。統合失調症患者のうち7人は抗精神病薬の服用歴がなかった。他の8人は抗精神病薬の影響を除外するため、経口薬は6週間以上休薬し、筋肉内投与薬は6ヵ月以上休薬した。この結果、統合失調症群では平均body mass index (BMI) が26.7kg/m²と対照群(22.8kg/m²)に比べて高値であり、さらに統合失調症群

の腹腔内脂肪面積は対照群の3.4倍であった(13232.0mm²対3879.9mm²)。また、Enziら¹³⁾によれば、BMI 26kg/m²以上の健常者で腹腔内脂肪面積は平均4,650mm²であったことから、統合失調症患者における内臓脂肪の増加は、単に体重が増加したことによる“mass effect”によるものだけではないと結論付けている。

2. 精神疾患と糖尿病・インスリン抵抗性

Subramaniamら³⁸⁾はシンガポールで、糖尿病、IGTの既往がなく、新規抗精神病薬の服用歴がない194人の統合失調症の入院患者に経口グルコース負荷試験(OGTT)を施行しところ、糖尿病の診断基準を満たした患者が16%、IGTの診断基準を満たした患者が30.9%存在したと報告している。また、糖尿病もしくはIGTを有する群と有さない群との間で、体重の違いは見出せなかったと報告している。

Ryanら³⁹⁾は、空腹時血糖、インスリン、コルチゾールに関して、初回発症で未治療の統合失調症の入院患者26人と、年齢、人種、運動、食事、喫煙習慣、アルコール摂取を一致させた統合失調症でない対照群とを比較調査した。空腹時血糖異常(impaired fasting glucose:以下IFG)を満たす割合は、対照群では0%であったが、統合失調症群では15%であったと報告している。さらに、統合失調症群は対照群に比べて、空腹時血糖(95.8mg/dl対88.2mg/dl)、インスリン値(9.8μu/ml対7.7μu/ml)、コルチゾール(499.4nmol/l対303.2nmol/l)、インスリン抵抗性{HOMA-IR:空腹時血糖値(mg/dl)×空腹時血中インスリン濃度(μu/ml)/405}(2.3対1.7)が有意に高値であったと報告している。一方、ヨーロッパで一般人口を対象に行った研究ではIFGの頻度は8.5%であり¹⁴⁾、統合失調症群では一般人口よりIFGの頻度が高いことが示唆された。

また糖尿病ではないうつ病患者で、インスリン抵抗性に与えるうつ病の影響を明らかにする様々な研究が行われてきた。うつ病患者ではグルコース利用率低下が健常者に比べ高頻度に認められた^{29,31)}。また、うつ病の発症期間中認められたグルコース利用率の低下とインスリン抵抗性は、う

つ病の改善に伴って正常化した。抗うつ薬による治療でうつ病が改善しない患者では、グルコース利用率の改善は認められなかった^{29,31)}。この結果は、インスリン感受性が、抗うつ薬によって改善したというよりはむしろ、うつ病の寛解によって改善したことを示唆している。また、身体の高活動性や体重を一致させた後にうつ病とインスリン抵抗性との間に有意な関連が示されたことから、急性期のうつ病の期間のインスリン抵抗性は、身体活動の低下とは無関係に発症しているとの報告もある⁴⁴⁾。

3. 精神疾患における視床下部-下垂体-副腎系の異常とメタボリック・シンドローム

視床下部-下垂体-副腎系(hypothalamic-pituitary-adrenal axis:以下HPA axis)の異常によってコルチゾールの過剰分泌が起こるCushing症候群では中心性肥満を来すことが知られている⁴¹⁾。Wardら⁴³⁾は南アジア人509人を対象として研究を行い、同一BMIの対象群内で午前9時の血中コルチゾール濃度が高いほど血圧、空腹時血糖、インスリン抵抗性(HOMA-IR)、中性脂肪が高値を示し、BMIが高くなるとさらにこれらの値が高値を示すことを報告し、HPA axisの活性化がメタボリック・シンドロームの構成因子に関係していることを示唆した。

統合失調症患者では、HPA axisに異常を認めることが報告されている。Lammersら²⁰⁾は、24人の統合失調症患者群と、同数の統合失調症でない対照群とにDEX-CRH(dexamethasone/corticotropin-releasing hormone)負荷試験を行い、統合失調症患者群では対照群に比べて、dexamethasone負荷によってadrenocorticotrophic hormone(ACTH)とコルチゾールは抑制されにくく、CRH負荷によるコルチゾールの分泌増加が有意に大きいことが示され、統合失調症患者ではHPA axisの調節障害が起きていることが示唆された。Walderら⁴²⁾は、統合失調症患者18人の唾液中コルチゾール濃度と精神症状との関係を調査し、1日に3回測定したコルチゾール濃度の平均値とthe Schedule for Assessment of Positive Symptom(SAPS)で評価した陽性症状との間に

正の相関があり、コルチゾールの増加率と陽性症状との間にも正の相関があったと報告している。Ryan ら³⁴⁾は、未治療で初発の統合失調症患者群と、年齢と性別を一致させた統合失調症でない対照群との間で ACTH, arginine vasopressin (AVP), コルチゾールの濃度を比較している。統合失調症群は対照群に比べ、ACTH とコルチゾールが有意に高濃度を示し、AVP は有意に低濃度を示した。彼らは、AVP が低値を示したのは高コルチゾール血症によるネガティブフィードバックの結果ではないかと推測している。

一方、HPA axis の活性異常がうつ病の患者に認められるとの報告も存在する。薬物治療を受けていないうつ病患者群とうつ病でない対照群とを比較したところ、うつ病患者群で脳脊髄液中の副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (corticotropin-releasing factor: 以下 CRF) が高濃度を示したとの報告³⁰⁾がある。また、Holsboer-Trachsler ら¹⁷⁾は、14人のうつ病患者群と13人のうつ病でない対照群とで DEX-CRH 負荷試験を行い、うつ病患者群では対照群に比べて、dexamethasone 負荷によってコルチゾールは抑制されにくく、CRH 負荷によるコルチゾールの分泌増加が有意に大きいことを示し、うつ病患者で HPA axis の調節障害が存在することを示唆した。さらに他の研究で、うつ症状が6ヵ月以内に再発した群では初回治療後の脳脊髄液中の CRF 濃度が治療前に比べ増加する傾向が認められていた一方で、うつ症状の寛解が6ヵ月以上持続した群では初回治療後の脳脊髄液中の CRF 濃度が治療前に比べ有意に低下していたことから、うつ病の寛解が HPA axis の正常化と関連していることが示唆されている⁴⁾。

以上のことから、精神疾患における HPA axis の調節障害が、メタボリック・シンドロームの発症に影響を及ぼしているのかもしれない。

4. 精神疾患における交感神経系の異常とメタボリック・シンドローム

交感神経系の活性化は動脈硬化性病変の進展を引き起こし、心血管系疾患の増悪に影響を与え、冠動脈閉塞のような急性疾患を引き起こすと考えられている²⁾。また、交感神経系の活性化は、脂

質代謝異常や、高血圧、血小板活性化、心拍数異常の増悪に関係しているとの報告もある¹⁹⁾。

Veith ら⁴⁰⁾は、³H-ノルアドレナリンアイソトープを静注し測定することによって、うつ病患者群とうつ病でない対照群との間でノルアドレナリン分泌を比較する研究を行った。血漿中のノルアドレナリン出現率はうつ病患者群で対照群に比べ32%多かったと報告し、うつ病患者で交感神経系の活動性の増加が示唆されたと結論付けている。

5. 精神疾患とメタボリック・シンドロームとの間の遺伝学的関与

精神疾患とメタボリック・シンドロームの構成因子との間に遺伝学的な関与があることを示唆する報告も少数ではあるが存在する。

Mukherjee ら²⁸⁾は、IGT でない統合失調症患者70人のうち、13人 (19%) が2型糖尿病の父または母を持ち、22人 (31%) が両親または祖父母の中の誰かに2型糖尿病患者を持っていたと報告し、統合失調症と糖尿病との間に共通の遺伝学的背景が存在することを示唆した。

Chiba ら⁹⁾は、うつ病とインスリン抵抗性との遺伝学的な相互関係を調べるために、同一染色体上で近接して存在するチロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase: 以下 TH) 遺伝子とインスリン遺伝子に着目した。TH はノルアドレナリン合成やドパミン合成の速度を制限する酵素で精神疾患の病態生理学への関与が示唆されており、インスリン遺伝子はインスリンに関係する疾患に関与しているといわれている。この研究では、うつ病と関連した TH 遺伝子多型およびインスリン抵抗性と関連したインスリン遺伝子多型をそれぞれ同定し、さらに、その両多型が強い連鎖不平衡の関係にあることを示し、うつ病とインスリン抵抗性との間の関連を遺伝子レベルで明らかにした。

6. 精神疾患と生活習慣

Brown ら⁷⁾が、イギリスで統合失調症患者102人の生活習慣について調査を行ったところ、食事内容に関しては、統合失調症患者は、一般人口に比べて脂肪の摂取量が多く食物繊維の摂取量が少なかった。運動量に関しては、統合失調症患者は