

200730002B

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

『ゲノム医学を活用した統合失調症及び
気分障害に対する個別化治療法の開発』

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 染 矢 俊 幸

平成20(2008)年3月

目次

I.総合研究報告(主任研究者)	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』 染矢 俊幸	2
II.総合研究報告(分担研究者)	7
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 染矢 俊幸	8
2. 統合失調症の薬物治療における遺伝子多型の役割と副作用について 兼子 直	16
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 尾崎 紀夫	22
4. 抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究 近藤 毅	28
5. ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発 山田 光彦	32
III.研究成果の刊行に関する一覧表	37
IV.研究成果の刊行物・別刷	45

I. 総合研究報告
(主任研究者)

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

統合失調症およびうつ病はともに生涯有病率が高い疾患であるが、薬剤反応不良例や副作用による中断例が少なくなく、そのことが長期入院や自殺の一因となっている。したがって統合失調症、うつ病の治療では、治療早期から薬剤の効果を得ること、副作用を回避することが重要であり、それらを可能とする生物学的マーカーの獲得が期待されている。本研究では、統合失調症およびうつ病を対象に、精神科医療における個別化治療の確立に向けて、向精神薬の反応性および副作用とゲノム情報との関連についてのデータベースの構築およびその検討を進めることを目的とした。

研究期間内に抗精神病薬関連約 900、抗うつ薬関連約 500 のサンプルを収集し、以下の成果を得た。

向精神薬の反応性予測に関しては、抗精神病薬ではドパミン D2 受容体 TaqIA および-141C Ins/Del 遺伝子多型の有用性が示唆され、抗うつ薬については、COMT 遺伝子多型との関連が見出された。また、フルボキサミン血中濃度とチトクローム P450 (CYP) 2D6 遺伝子型、Multiple Drug Resistance 1 (MDR1/ABCB1) 遺伝子多型との関連、フルボキサミン血中濃度と臨床効果との関連についても有用な知見が得られた。さらに、うつ病モデル動物を用いて抗うつ薬奏効機転に関与する分子を探索・検出し、これら分子の遺伝子多型と実際の臨床データとの関連についても予備的な検討を進めている。

抗うつ薬の副作用に関しては、セロトニン 2A 受容体遺伝子多型、CYP2D6 遺伝子型、セロトニン 3B 受容体遺伝子多型との関連が確認された。また、遺伝情報以外にも、オランザピン、リスペリドンはインスリン抵抗性を惹起すること、新規抗精神病薬は低血糖をもたらす危険性があること、リスペリドンは致死的不整脈の原因となる QT 延長の危険性が高いことなど、新規抗精神病薬の副作用に関する臨床的に重要な知見が得られた。

本研究では、薬理ゲノム研究の進展により、これまで明らかにされなかった臨床効果のばらつき、副作用の個人差などに関して、有益な所見が蓄積されつつある。今後はさらに多くの施設が参加する大規模研究の基盤を整備するとともに、ゲノム科学と臨床薬理学を結集して、安全かつ無駄のないテーラーメイド薬物治療の確立に向けて研究を進めたい。

分担研究者氏名・所属機関名及び職名

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

による薬物療法が中心であるが、薬剤反応性が不十分なままに時間が経過する症例が少なくなく、このことが長期入院の原因となっている。また、近年、多くの統合失調症患者が抱えている身体合併症として、抗精神病薬が惹起する耐糖能異常・肥満などの副作用が注目されている。一方、うつ病は生涯有病率がさらに高く、わが国の自殺問題の大半を占めている。うつ病による自殺は、適切な診断と抗うつ薬による治療により減少が期待できるが、抗うつ薬治療においても治療早期の薬剤反応不良例や副作用による中断例が多く、自殺リスクが減少しにくいという問題がある。したが

A. 研究目的

統合失調症は生涯有病率が高い疾患で、22万人が入院生活を送っており、その入院費は年間1兆円に及んでいる。統合失調症の治療は抗精神病薬

って統合失調症、うつ病の治療では、治療早期から薬剤の効果を得ること、副作用を回避することが重要であり、それらを可能とする生物学的マーカーの獲得が期待されている。本研究では、統合失調症およびうつ病を対象に、精神科医療における個別化治療の確立に向けて、向精神薬の反応性および副作用とゲノム情報との関連についての検討およびデータベースの構築を進めることを目的とした。

B. 研究方法

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

①対象と臨床評価

統合失調症患者を対象とし、抗精神病薬の開始前と開始後に臨床症状評価・副作用評価、血液生化学検査、DNA サンプル収集、その他臨床データの収集を行った。

②遺伝子解析

得られた DNA サンプルについて、薬力学的因子、薬物動態学的因子、糖代謝関連因子に関連する各種遺伝子の機能多型を解析し、薬剤反応性・副作用の臨床データとの関連を網羅的に解析した。

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を対象とし、抗うつ薬の開始前と開始後に臨床症状評価・副作用評価、血液生化学検査、DNA サンプル収集、その他臨床データの収集を行った。

②遺伝子解析

得られた DNA サンプルについて、薬力学的因子、薬物動態学的因子に関連する各種遺伝子の機能多型を解析し、薬剤反応性・副作用の臨床データとの関連を解析した。

抗うつ薬奏効機転関連分子の機能解明とその遺伝子多型の探索：山田が担当

うつ病の治療機転において重要な役割を果たしているヒト蛋白分子の機能を実験動物および

神経系培養細胞を用いて決定する手法により、うつ病患者の抗うつ薬療法反応性の背景にあるヒト遺伝子多型研究のための候補分子システムの系統的探索を試みた。

(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、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。すべての動物実験は動物愛護上十分な配慮をし、施設内審査委員会の規定に則り倫理性と科学性に十分配慮して実施した。

C. 研究結果

本研究では、研究期間内に抗精神病薬関連約900、抗うつ薬関連約500のサンプルを収集した。統合失調症における新規抗精神病薬の反応性予測には、ドパミンD2受容体TaqIAおよび-141C Ins/Del遺伝子多型が有用である可能性が示唆された。さらにリスペリドンの反応性に関係する遺伝子マーカー検索のために全ゲノム解析を進めている。抗うつ薬の反応性については、新規抗うつ薬であるフルボキサミンの臨床効果とセロトニン1A受容体遺伝子Gly272Asp多型との関連、ミルナシプランの治療反応性とノルアドレナリン分解酵素COMT遺伝子Val158Met多型との関連が確認された。フルボキサミン血中濃度と肝代謝酵素CYP2D6遺伝子型、腸管の薬物トランスポーターMultiple Drug Resistance1 (MDR1/ABCB1)遺伝子C3435T多型との関連、フルボキサミン血中濃度と臨床効果との関連についても有用な知見が得られた。さらに、うつ病モデル動物を用いて抗うつ薬奏効機転に関与する分子を探索し、抗うつ薬

治療反応性に関連する可能性のある分子を複数検出した。これら分子の遺伝子多型と実際の臨床データとの関連についても予備的な検討を進めつつある。抗うつ薬の副作用に関しては、フルボキサミンの消化器系副作用とセロトニン2A受容体遺伝子A-1438G多型、CYP2D6遺伝子型との関連、パロキセチンの嘔気とセロトニン3B受容体遺伝子Tyr129Ser多型との関連がそれぞれ示唆された。また、遺伝情報以外にも、オランザピン、リスペリドンはインスリン抵抗性を惹起すること、新規抗精神病薬は低血糖をもたらす危険性があること、リスペリドンは致死的不整脈の原因となるQT延長の危険性が高いことなど、新規抗精神病薬の副作用に関する臨床的に重要な知見が得られた。

D. 考察

1) 達成度について

本研究では、研究期間内に抗精神病薬関連約900、抗うつ薬関連約500のサンプルを収集し、当初の目標数を達成した。また、向精神薬の反応性および副作用とゲノム情報との関連についてのデータベースの構築が順調に進められ、多角的かつ包括的な解析により有益な知見が得られつつある。

2) 研究成果の学術的意義について

本研究における研究成果を国内外の学会にて発表するとともに、多くの論文が国際一流専門誌に掲載された。

3) 研究成果の行政的意義について

本研究では、向精神薬の反応性及び副作用に関連するゲノム情報との関連を解析し、有用な向精神薬の反応性、副作用予測に関わる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が獲得された。これらの成果をもとに、個々の症例に即した薬物の選択、投与量の調節が可能となり、個別化薬物療法が実現可能となることが期待される。その結果、統合失調症およびうつ病の症状・社会機能低下の持続期間が短縮し、自殺数の減少、症例の生活の質(QOL)の改善、症

例の休職期間の短縮・社会全体における労働力の向上、入院期間の短縮による医療費の削減、精神科病床数の削減、向精神薬の副作用に関する医療費の削減など、わが国の精神科医療における保健施策上の利益が期待できる。これは厚生労働省施策「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」の「こころの健康づくり」の目標である、ストレスの低減、睡眠の確保および自殺者の減少とも合致すると考えられる。

4) その他特記すべき事項について なし。

E. 結論

薬理ゲノム学的手法を用いた本研究により、これまで明らかにされなかった精神科薬物療法における臨床効果のばらつき、副作用の個人差などに関して、多くの有益な所見が蓄積された。本研究の最終目標である安全かつ無駄のないテーラーメイド精神科薬物治療の確立へ向けてその礎を築くことができたと考える。

今後はさらに多くの施設が参加する大規模研究の基盤を整備するとともに、発展し続けるゲノム科学と臨床薬理学を結集して、テーラーメイド精神科薬物治療の確立に向けて研究を進めていく。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

口頭発表	92件
原著論文による発表	38件
それ以外(レビュー等)の発表	30件
そのうち主なもの 論文発表	

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

- 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.
- Suzuki Y, Sawamura K, Someya T: Poly- morphisms in the 5-hydroxy- tryptamine 2A receptor and cytochrome P4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuro-psychopharmacology* 31(4): 825-831, 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 Neuropsychopharmacol & Biol Psychiat* 30: 286-91, 2006.
- Fukui N, Suzuki Y, Sawamura S, Sugai T, Watanabe J, Inoue Y, Someya T.: Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ATP-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1) gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 29(2):185-9, 2007.
- Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. Association between Multidrug Resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and plasma concentration of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 31(6): 1230-4, 2007.
- Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N: Influence of tyrosine hydroxylase val81met polymorphism and catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on the antidepressant response to milnacipran. *Human Psychopharmacology* (in press).
- 学会発表
- <2005 Meeting of Korean Society of Biological Psychiatry 2005.3.4. Seoul> ○Someya T: Special lecture: Clinical pharmacogenetic research in Japan.
- <12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.17. Kyoto> ○Someya T, Suzuki Y, Sawamura K: Symposium I: Pharmacogenetic and pharmacogenomic research evolution in Asian and pacific rim countries: Pharmacogenetic research on SSRI response and side effects.
- <12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.17. Kyoto> ○Ozaki N: Pharmacogenetics of antidepressant response.
- <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.
- <25th CINP Congress 2006.7.12. Chicago> ○Yamada M, Saitoh A : Novel Therapeutic Targets for Antidepressants: A Study on Olfactory Bulbectomized Rats.
- <25th CINP Congress 2006.7.9-13. Chicago>○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.
- <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 2006.9.15. 名古屋> ○鈴木雄太郎, 染矢俊幸: シンポジウム: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬の治療反応性及び副作用出現の予測に関する分子薬理

遺伝学的研究

<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

<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

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. 総合研究報告 (分担研究者)

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 染矢 俊幸 新潟大学教育研究院医歯学系 教授

研究要旨

本研究では、向精神薬の臨床効果・副作用予測に関する薬理ゲノム学的検討を行い、研究期間内に以下の成果を得た。

- 1) 未治療の統合失調症患者において、オランザピン(OLZ)単剤療法を行い、OLZ の臨床効果とドパミン D2 受容体(DRD2)遺伝子 Taq1 多型との関連について検討した。その結果、A1 アレル保有群では、A1 アレル非保有群と比較して症状改善率が有意に高かった。
- 2) 抗精神病薬内服中の成人統合失調症患者において、血中プロラクチン濃度の著しい上昇をきたす患者頻度は、DRD2 -141C Ins/Del 多型の Del アレル保有群では、Del アレル非保有群と比較して有意に高かった。
- 3) 未治療および急性期の統合失調症患者を対象として、OLZ 単剤療法後の BMI 変化とアディポネクチン遺伝子 45T/G 多型との関連について検討した結果、OLZ 開始後 24 週時に 5%以上 BMI が増加した患者の頻度は、45T/G 多型の G アレル保有群で、G アレル非保有群と比較して有意に高かった。
- 4) うつ病患者を対象として、フルボキサミン(FLV)血中濃度と臨床効果との関連について検討を行い、中等・重症群におけるreceiver operating characteristic curve解析では、FLV血中濃度61.4 ng/ml以上で寛解と非寛解の比が急激に増加した。本濃度がFLV治療の寛解を予測する目安になると考えられた。
- 5) うつ病患者を対象として、チトクローム P450 (CYP) 2D6 遺伝子型、ABCB1 遺伝子の C3435T 多型が FLV 血中濃度に与える影響を検討した。その結果、CYP2D6 変異アレルが FLV 血中濃度に及ぼす影響は、低用量でより顕著であった。一方、C3435T 多型が FLV 血中濃度に及ぼす影響は、高用量でのみ有意であった。
- 6) FLV で治療中のうつ病患者において、FLV が惹起する消化器系副作用とセロトニン(5-HT)2A 受容体遺伝子の A-1438G 多型、および CYP2D6 遺伝子多型との関連について検討を行い、A-1438G 多型の G アレルをもつ群、CYP2D6 遺伝子多型の代謝低下群はともに消化器系副作用の発現頻度が高く、この両者の組み合わせをもつ個体の副作用発現リスクは、代謝正常かつ A/A 遺伝子型の群と比較して約 4 倍であることが示唆された。
- 7) パロキセチン(PRX)内服中の精神疾患患者において、PRX の副作用である嘔気と、5-HT3A 受容体遺伝子の Pro16Ser 多型および C195T 多型、5-HT3B 受容体遺伝子の Tyr129Ser 多型との関連を検討した。その結果、5-HT3B 受容体遺伝子 Tyr129Ser 多型の Tyr アレルを有する患者では嘔気の発現頻度が有意に高く、PRX が惹起する嘔気には Tyr129Ser 多型が影響を及ぼしている可能性が示唆された。

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。

い。各向精神薬の薬理作用や疾患の治療機転を解明するためには薬理ゲノム情報の解析がきわめて有用と思われるが、その蓄積は十分ではない。

本研究では統合失調症及びうつ病における薬物の臨床効果・副作用とゲノム情報との関連を検討することにより、臨床効果および副作用のゲノ

ムレベルにおける機序の解明、臨床上有益な遺伝子マーカーの獲得を目的とした。

B. 研究方法

抗精神病薬

オランザピン(OLZ)の臨床効果とドパミン D2 受容体(DRD2) Taq1 遺伝子多型との関連

統合失調症患者において、OLZ を 5mg ないし 10mg にて開始、OLZ 開始前と開始後 8 週に BPRS 評価尺度を用いて臨床症状を評価し、症状改善率と DRD2 遺伝子の Taq1 多型との関連について検討を行った。

抗精神病薬による血中 PRL 濃度の著明上昇と DRD2 遺伝子との関連

抗精神病薬による治療を受けている成人統合失調症患者において、同一薬剤・同一用量で少なくとも 4 週経過した早朝服薬前に血中 PRL 濃度を測定し、ドパミン D2 遺伝子-141C Ins/Del 多型の Del アレル保有群と非保有群の 2 群に分けて高 PRL 血症の頻度を比較検討した。

OLZ が惹起する体重増加とアディポネクチン遺伝子 45T/G 多型との関連

未治療および急性期の統合失調症患者に対して OLZ 単剤療法を行い、OLZ 開始前、開始後 4 週、8 週、24 週時の体重を測定した。さらに BMI 変化とアディポネクチン遺伝子 45T/G 多型との関連について検討した。

抗うつ薬

フルボキサミン(FLV)血中濃度と臨床効果との関連

うつ病患者を対象として、FLV 25mg/日にて治療開始時、開始後1週、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。解析には、Y軸；累積寛解率、X軸；累積非寛解率、FLV血中濃度順にプロットした Receiver Operating Characteristics (ROC) curve を用いて、うつ病の寛解を予測する有用な血中濃度の検索を行った。

FLV血中濃度にABCB1遺伝子C3435T多型が及ぼす影響

うつ病患者を対象として、FLV血中濃度とCYP2D6遺伝子型、ABCB1遺伝子多型との関連について検討を行った。

FLVの消化器系副作用とセロトニン(5-HT)2A、3A受容体遺伝子、チトクロームP450(CYP)2D6遺伝子多型との関連

うつ病患者を対象として、FLV開始後に出現した消化器系副作用と5-HT2A、3A受容体遺伝子多型、CYP2D6遺伝子多型との関連について検討を行った。

パロキセチン(PRX)の嘔気と5-HT3A、3B受容体遺伝子との関連

うつ病を含む精神疾患の患者に対してPRXを投与し、PRX開始後に出現した嘔気と5-HT2A、3A受容体遺伝子多型、CYP2D6遺伝子多型との関連について検討を行った。

(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、新潟大学医学部遺伝子倫理審査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

OLZの臨床効果とDRD2 Taq1遺伝子多型との関連

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。

抗精神病薬による血中 PRL 濃度の著明上昇と DRD2 遺伝子との関連

血中プロラクチン濃度が 100ng/ml 以上であった患者の頻度は、ドパミン D2 受容体の-141C Ins/Del 多型の Del アレルをもつ群では、Del アレルをもたない群と比較して有意に高かった。

OLZ が惹起する体重増加とアディポネクチン遺伝子 45T/G 多型との関連

OLZ 開始後 24 週時に 5%以上の BMI 増加をきたした患者の頻度は 45T/G 多型の G アレルを持つ群では、G アレルを持たない群と比較して有意に高かった。

また、これらの遺伝情報以外にも、新規抗精神病薬は食後低血糖をもたらす危険性があること、リスベリドンは致死的不整脈の原因となるQT延長の危険性が高いことなど、臨床的に有用な知見が得られた。

抗うつ薬

FLV血中濃度と臨床効果との関連

中等・重症群におけるROC curve解析では、FLV 血中濃度61.4 ng/ml以上で寛解と非寛解の比が急激に増加した。本濃度がFLV治療の寛解を予測する目安になると考えられた。

FLV血中濃度にCYP2D6遺伝子多型、ABCB1遺伝子C3435T多型が及ぼす影響

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。一方、C3435T 多型は、FLV用量が200mg/日の群でのみ、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。

FLVの消化器系副作用と5-HT2A、3A受容体遺伝子、CYP2D6遺伝子多型との関連

FLVの消化器系副作用と5-HT2A受容体遺伝子のA-1438G多型、およびCYP2D6遺伝子多型との関連について検討を行い、A-1438G多型のGアレルをもつ群、CYP2D6遺伝子多型の代謝低下群はともに消化器系副作用の発現頻度が高く、この両者の組み合わせをもつ個体の副作用発現リスクは、代謝正常かつA/A遺伝子型の群と比較して約4倍であることが明らかとなった。

PRXの嘔気と5-HT3A、3B受容体遺伝子との関連

PRXの副作用である嘔気と、5-HT3A受容体遺伝子のPro16Ser多型およびC195T多型、5-HT3B受容体遺伝子のTyr129Ser多型との関連を検討し、5-HT3B受容体遺伝子Tyr129Ser多型のTyrアレルを有する患者では嘔気の発現頻度が有意に高かった。

D. 考察

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、これまでもいくつかの報告があることから、ドパミン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性の予測にDRD2遺伝子のTaq1多型が有用であるかもしれない。

血中PRL濃度が100 ng/ml以上という著明な高PRL血症と-141C Ins/Del多型との間に有意な関連を認めたが、正常値を超える高PRL血症という弱い臨床表現型と-141C Ins/Del多型との間には関連を認めなかった。血中PRL濃度には、抗精神病薬の種類・用量、性差、年齢などの様々な因子も影響するためと考察した。薬理ゲノム研究においては臨床表現型の選択が重要であると考えられた。

OLZによる体重増加とアディポネクチン遺伝子45T/G多型との関連が見出された。過去の知見によると、45T/G多型のG/G遺伝子型を有する個体では、他の遺伝子型の群と比較して体重増加をきたしやすい可能性がある。45T/Gはsilent SNPであるが、-11391G/A遺伝子多型と連鎖不平衡の関係にあり、この遺伝子多型がアディポネクチン血中濃度に影響を及ぼしているかもしれない。今後は45T/Gとアディポカインとの関連についての検討や、他のアディポネクチン遺伝子多型(-11391G/A、276G/T)などを含めた検討が必要である。

FLVの臨床効果予測の指標としては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は、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り、FLV濃度を61.4 ng/ml以上にすることで、FLVの治療効果を引き出せると考えられた。これまでの研究では、FLVを含む新規抗うつ薬の用量・濃度と臨床効果との関係は見出されていなかった。本研究でその関係を見出した原因として、①臨床に即した低用量からの用量漸増法を用いたこと、②臨床効果の判定基準としてうつ病の寛解を用いたこと、などが考えられる。

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

E. 結論

新規抗精神病薬、新規抗うつ薬における臨床効果のばらつき、副作用の個人差などに関して、有益な所見が蓄積されつつある。今後は症例数をさらに増やし、より包括的な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

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

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 personalized therapeutics: From molecular markers to health policy. *Pharmacogenomics* 8(2): 177-185, 2007.

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: Toward a shared language and science policy in pharmacogenomics and human disease genetics. *J Invest Med* 55(3): 130-141, 2007.

Fukui N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Inoue Y, Someya T: Dose-dependent effects of the 3435C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 29(2): 185-189, 2007.

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

鈴木雄太郎, 福井直樹, 染矢俊幸: 遺伝子多型と抗うつ薬の治療反応性および副作用. カレントセラピー 23(1): 73-77, 2005.

鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 卒後臨床研修で習得すべき精神科薬物療法. 精神科臨床サービス. 5(1): 82-86, 2005.

川嶋義章, 染矢俊幸: 薬物療法と遺伝子多型. チーム医療のための最新精神医学ハンドブック (大野裕編). pp458-461. 弘文堂, 東京, 2006.

染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司: 臨床精神神経薬理学とは -概念, 定義, 領域, 歴史, 専門医としての心構え-. 臨床精神神経薬理学テキスト (日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会編). pp3-6. 星和書店, 東京, 2006.

鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 染矢俊幸: 薬理作用・薬物動態の個体差. 臨床精神神経薬理学テキスト (日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会編). pp78-88. 星和書店, 東京, 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.

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.

須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: SSRIの薬物動態と代謝 -フルボキサミン, パロキセチンを中心に-. SSRIのすべて (小山司編). pp56-62. 先端医学社, 東京, 2007.

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 24(2): 108-117, 2007.

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 10(3): 387-393, 2007.

小野信, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 選択的セロトニ

ン再取り込み阻害薬の治療反応性および副作用出現の予測に関する分子薬理遺伝学的研究. 脳と精神の医学 18(1): 27-33, 2007.

2. 学会発表

<2005 Meeting of Korean Society of Biological Psychiatry 2005.3.4. Seoul> ○Someya T: Special lecture: Clinical pharmacogenetic research in Japan.

<12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.17. Kyoto> ○Someya T, Suzuki Y, Sawamura K: Symposium I: Pharmacogenetic and pharmacogenomic research evolution in Asian and pacific rim countries: Pharmacogenetic research on SSRI response and side effects.

<12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.17. Kyoto> ○Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Someya T: Effects of dosage and CYP2D6 mutated allele on plasma concentration and adverse events of paroxetine.

<12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.17. Kyoto> ○Suzuki Y, Sawamura K, Someya T: Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients.

<12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.17. Kyoto> ○Fukui N, Suzuki Y, Sugai T, Sawamura K, Someya T: Search for genetic factors predisposing patients to neuroleptic malignant syndrome.

<12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.17. Kyoto> ○Sawamura K, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Someya T: The pharmacogenetic study on clinical response and adverse effect of olanzapine in patients with schizophrenia.

- <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.
- <平成17年度栃木県精神医学会, 宇都宮, 2005.> ○染矢俊幸: 特別講演: うつ病の診断と治療について -最近の薬理遺伝学の進歩より-.
- <第101回日本精神神経学会, さいたま, 2005.> ○鈴木雄太郎, 澤村一司, 染矢俊幸: シンポジウム: うつ病及び統合失調症の薬物治療反応性に関する分子薬理遺伝学的研究,
- <第4回臨床精神神経薬理学セミナー, 東京, 2005.> ○染矢俊幸: 臨床薬理遺伝学の向精神薬治療への応用と提言.
- <第5回臨床精神神経薬理学セミナー, 東京, 2005.> ○染矢俊幸: 臨床薬理遺伝学の向精神薬治療への応用と提言.
- <第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.> ○須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 染矢俊幸: 神経遮断薬悪性症候群とドーパミンD2受容体遺伝子多型の関連.
- <第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.> ○澤村一司, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 染矢俊幸: 統合失調症患者におけるOlanzapineの体重増加・糖脂質代謝に及ぼす影響について.
- <第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 抗精神病薬による体重・BMI変化に関する研究.
- <第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.> ○鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 染矢俊幸: セロトニン受容体及びcytochrome P4502D6 遺伝子多型の組合せによるfluvoxamineの副作用予測.
- <第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.> ○染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司: シンポジウム: 精神疾患に対するテーラーメイド薬物治療.
- <第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.> ○鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 渡邊純蔵, 染矢俊幸: セロトニン2A受容体及びcytochrome P450 2D6遺伝子多型の組み合わせはfluvoxamineの副作用出現を予測する.
- <第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.> ○須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 井上義政, 染矢俊幸: パロキセチン(PRX)により生じる吐き気とセロトニン(5-HT)3Aおよび3B受容体遺伝子の関連.
- <第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 抗精神病薬による体重増加に関する研

- 究.
- <第26回日本臨床薬理学会, 別府, 2005.> ○澤村一司, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 染矢俊幸: 統合失調症患者におけるolanzapineと体重増加・糖脂質代謝との関連.
- <第7回新潟抗精神病薬研究会, 新潟, 2005.> ○澤村一司, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 統合失調症に及ぼすolanzapineの臨床効果・副作用の検討.
- <平成17年度全国自治体病院協議会精神科特別部会 院長, 医長および看護部合同研修会, 長岡, 2005.> ○染矢俊幸: これからの精神医療を考える -ゲノム医学への期待をこめて-.
- <統合失調症学術講演会, 札幌, 2005.> ○染矢俊幸: 精神疾患のファーマコジェネティクス.
- <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: 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.
- <第29回日本生物学的精神医学会 2007.7.13. 札幌> ○須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 澤村一司, 渡邊純蔵, 小野信, 熊田智, 染矢俊幸: 悪性症候群とドーパミン D3 受容体遺伝子多型との関連研究.
- <第17回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.4. 大阪> ○鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 澤村一司, 須貝拓朗, 小野信, 熊田智, 井上

義政, 染矢俊幸: CYP2C19 遺伝子多型が定常状態 fluvoxamine 血中濃度に与える影響.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.4.

大阪> ○渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 熊田智, 鈴木雄二, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬が QT 間隔に与える影響のホルター心電図による比較.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 熊田智, 斎藤道男, 鈴木好文, 鈴木雄二, 枅倉博, 長島清, 村田繁雄, 染矢俊幸: 抗精神病薬による血中プロラクチンの著明上昇とドーパミン D2 受容体遺伝子との関連について.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 澤村一司, 渡邊純蔵, 小野信, 熊田智, 斎藤道男, 鈴木好文, 鈴木雄二, 枅倉博, 長島清, 村田繁雄, 和知学, 染矢俊幸: 悪性症候群と薬力学および薬物動態学的候補遺伝子との関連研究.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○澤村一司, 鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 福井直樹, 熊田智, 須貝拓朗, 小野信, 染矢俊幸: オランザピンが惹起する体重増加と adiponectin 遺伝子 45T/G 多型との関連.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○熊田智, 鈴木雄太郎, 布川綾子, 小野信, 澤村一司, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 染矢俊幸: 低用量の perospirone により

副作用の出現なしに精神病症状が改善した一症例.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○渡部雄一郎, 湯川尊行, 小泉暢大栄, 染矢俊幸: Olanzapine から aripiprazole への置換によりメタボリックシンドロームと高プロラクチン血症が改善した統合失調症の 1 例.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○小野信, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 澤村一司, 渡邊純蔵, 熊田智, 染矢俊幸: フルボキサミン治療反応性と治療開始時 HAM-D symptom cluster との関係についての検討.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○横山裕一, 渡部雄一郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 染矢俊幸: Paroxetine と nortriptyline の薬物相互作用により錐体外路症状がみられた 1 例.

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

統合失調症の薬物治療における遺伝子多型の役割と副作用について

分担研究者 兼子 直 弘前大学医学部 教授

研究要旨

抗精神病薬の治療効果における血液脳関門遺伝子多型の影響を検討した。プロムペリドールの治療効果は、Multiple Drug Resistance1 (MDR1/ABCB1)遺伝子多型 G2677T/A による3群間では総改善スコアに有意差 ($p<0.05$) が認められたが、他の症状群および副作用群には差がなかった。C3435T による3群間では認知障害における改善度が異なる傾向が見られたが、有意差はなかった。リスペリドンに関して、MDR1 C3435T 遺伝子多型3群間の比較では、総 BPRS スコア改善率が異なる傾向が見られたが、その他の臨床反応には差がなかった。DRD2 遺伝子多型に関してリスペリドンの症状改善率との間に Taq1A では有意な差は見られなかったが、-141C Ins/Del では Del 非保有者の方が陽性症状の改善率が有意に高かった。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。リスペリドンとオランザピン使用時の空腹時血糖値は差がなかったが、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。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。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 および Σ ISI が有意に高かった。以上より、急性期においてはドパミン遺伝子多型の検索で治療効果が、ある程度予測できる。

A. 研究目的

ドパミン受容体D2 (DRD2)は抗精神病薬の標的となり、その個人差は抗精神病薬の薬物応答性の個人差につながる。そこでわれわれは、主要DRD2遺伝子多型であるTaq1Aおよび-141C Ins/Del多型に注目し、非定型抗精神病薬リスペリドンの臨床効果に及ぼすDRD2遺伝子多型の役割について検討した。

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Multiple Drug Resistance1 (MDR1/ABCB1)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、中枢神経系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、定型抗精神病薬プロムペリドールと非定型薬リスペリドンの臨床効果に及ぼす血液脳関門遺伝子MDR1多型の役割について検討した。

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。

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31例の急性期の未治療あるいは治療中断中の統合失調症患者であった。平均年齢は 37 ± 13 歳、体重は 50 ± 13 kgであった。プロムペリドール(6-18 mg/day)による治療を3週間行い、毎週BPRSとUKU副作用スケールによる臨床評価および血漿薬物濃度測定用の採血を行った。血漿濃度はHPLCで測定し、代表的なMDR1遺伝子多型であるC3435および

G2677T/A を PCR-RFLP 法で同定した。精神症状は、陽性症状、興奮症状、認知障害、陰性症状および不安-抑うつ症状の 5 症状に分類し、副作用は精神神経症状、錐体外路性症状および自律神経症状の 3 症状に分類した。

②対象は、本研究に対し文書での同意が得られた 50 例の急性期の未治療あるいは治療中断中の統合失調症患者であった。平均年齢は 35 ± 15 歳、体重は 58 ± 11 kg であった。リスペリドン (6 mg/day) による治療を 4 週間行い、毎週 BPRS と UKU 副作用スケールによる臨床評価および血漿薬物濃度測定用の採血を行った。血漿濃度は HPLC で測定し、代表的な MDR1 遺伝子多型である C3435T を PCR-RFLP 法で同定し、代表的な DRD2 遺伝子多型である Taq1A および -141C Ins/Del は ABI discrimination assay で同定した。精神症状は、陽性症状、興奮症状、認知障害、陰性症状および不安-抑うつ症状の 5 症状に分類し、副作用は精神神経症状、錐体外路性症状および自律神経症状の 3 症状に分類した。

③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 MDR1 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 (Taq1A、-141C Ins/Del)、DRD3 (Ser9Gly)、DRD4 (VNTR)、COMT (Val108Met) を同定した。

④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。各サンプルには番号が打たれ、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

①G2677T/A による 3 群間では総改善スコアに有意差 ($p < 0.05$) が認められたが、他の症状群および副作用群には差がなかった。C3435T による 3 群間では認知障害における改善度が異なる傾向が見られたが、有意差はなかった。その他の臨床反応にも差がなかった。これらの両遺伝子多型、年齢、体重、性別および血漿薬物濃度を独立変数にそれぞれの臨床反応を従属変数に多変量解析を行ったところ、認知障害の改善スコア ($\beta = 0.673$, $p < 0.01$) においても改善率 ($\beta = 0.464$, $p < 0.05$) においても C3435T 遺伝子型と有意な相関を認めた。副作用はいずれの変数とも差がなかった。ピペリデンの有無では臨床症状および副作用群では差はなかった。

②リスペリドンに関して、C3435T による 3 群間では総 BPRS スコア改善率が異なる傾向が見られたが、その他の臨床反応にも差がなかった。DRD2 遺伝子多型に関してリスペリドンの症状改善率との間に Taq1A では有意な差は見られなかったが、-141C Ins/Del では Del 非保有者の方が陽性症状の改善率が有意に高かった。

③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。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。

④リスベ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。リスベリドンとオランザピン使用時の空腹時血糖値は差がなかったが、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。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。リスベ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および Σ ISIが有意に高かった。一方、インスリン分泌能を示すInsulinogenic Indexは両剤の間に差はなかった。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、120分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。

D. 考察

本研究ではTaq1Aに相関がみられず、-141C Ins/Delのみに、Del非保有者の方が陽性症状の改善率が有意に高かったという結果を得た。Del非保有者はドパミン密度が低いことが示唆されているため、Del非保有者のドパミン神経が早期に適切に遮断されたと考えられる。これまでの先行研究においては、選択的ドパミン遮断薬では、DRD2遺伝子多型が与える臨床効果で、Taq1Aが陽性症状、-141C Ins/Delでは不安-抑うつ症状の改善率に関係していた。本研究との結果の矛盾は明らかではない。

一方、C3435Tによる3群間では総BPRSスコア改善率が異なる傾向が見られたが、その他の臨床反応には差がなかった。本研究結果からは、MDR1遺伝子多型の臨床反応に対する影響は少ないといえるが、今後症例数を増やすことや、多施設から別サンプルでの研究結果を待つことにより結論が導かれるだろう。

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、中枢神経系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ベ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。このことはリスベ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の調査を基にリスベリドン(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ベ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