

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., Gundlach, 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

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、志田 美子

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・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られている。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、本来よる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%にもものぼ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.go.jp
Title: Pharmacogenomics and future development of novel antidepressants
Author: Mitsuhiro Yamada, Misa Yamada, Kou Takahashi, Yoshiaki Maruyama, Yoshiko Shida

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ている。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きており、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癒機転であり、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 | ・リード化合物の至適化の時代
・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のように「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「治癒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まず「治癒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

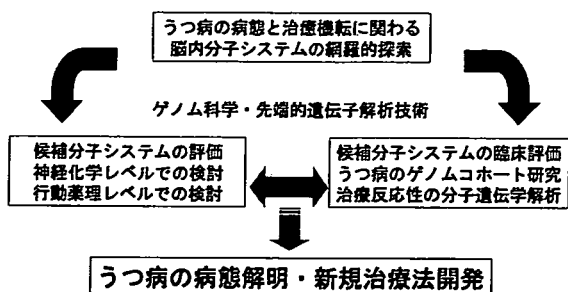


図1 ゲノム薬理学とうつ病研究

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転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、抗うつ薬の奏効機転に関連する遺伝子・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「抗うつ薬奏効機転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。電気生理学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。

志田 美子 (しだ よしこ)

昭和大学大学院薬学研究科 修士課程 在籍 (医薬情報科学教室)。

国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部 研究生。◇研究テーマ: 新規抗うつ薬創薬ターゲットの探索。◇趣味: 音楽鑑賞, 料理。



満開の八重桜の下で。右より、山田(美), 丸山, 山田(光), 高橋, 志田。

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) であるミルナシプ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

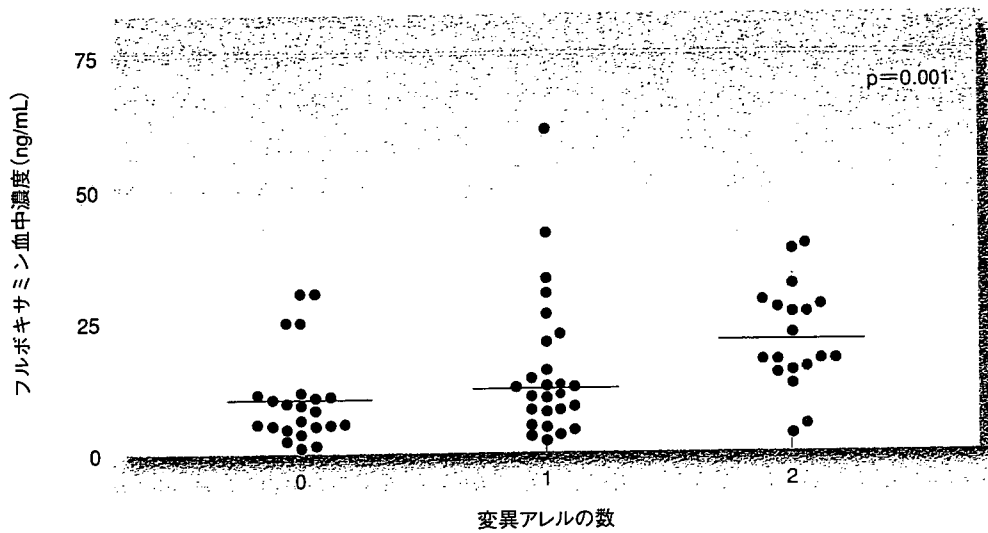


図1 フルボキサミン50mg/日投与におけるフルボキサミン血中濃度に対するCYP2D6遺伝子型の影響

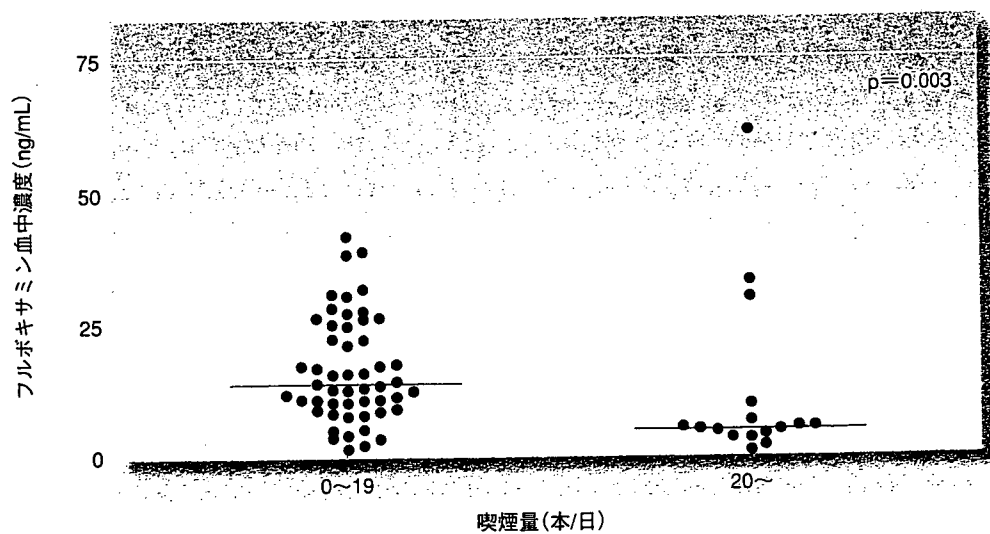


図2 フルボキサミン50mg/日投与におけるフルボキサミン血中濃度に対する喫煙の影響

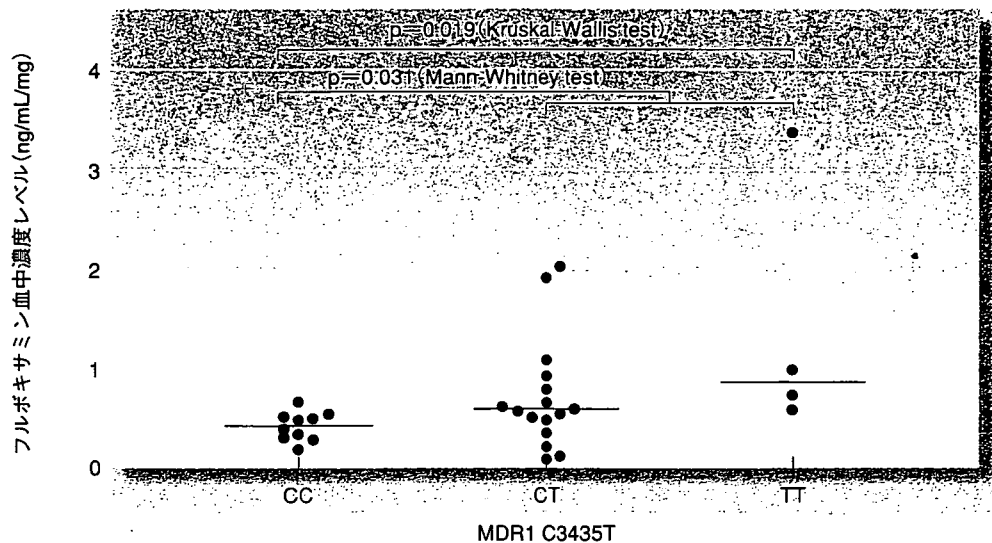


図3 フルボキサミン200mg/日投与におけるMDR1 C3435Tとフルボキサミン血中濃度との相関

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

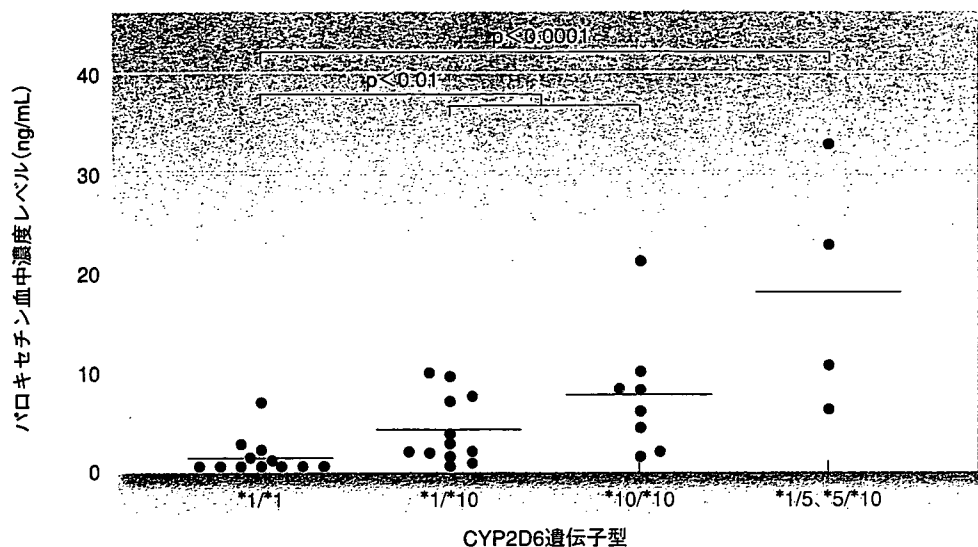


図4 パロキセチン10mg/日投与におけるCYP2D6遺伝子型とパロキセチン血中濃度との相関
(文献5より引用)

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らら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や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であるミルナシブ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⁾はミルナシブ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ブ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。

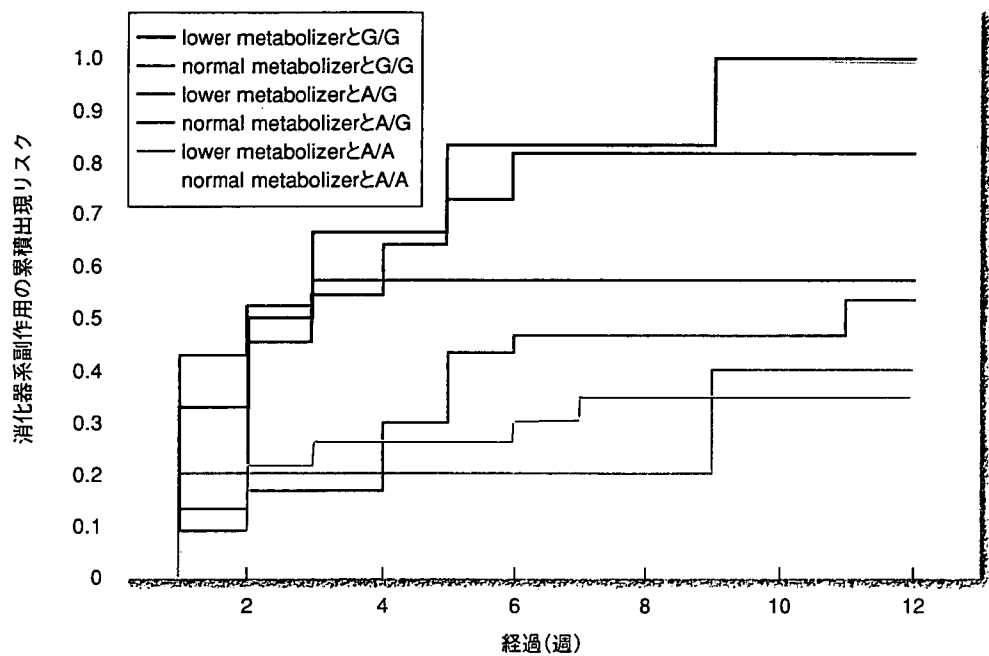


図5 フルボキサミンによる消化器系副作用の12週間の累積出現リスクにおける5-HT_{2A}受容体遺伝子の-1438A/G多型とCYP2P6遺伝子の組み合わせによる影響(文献20より引用)

■ 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 fluvoxamine 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 subpopulation-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, Ikegaya 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, Lamou-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 X³⁾, deadly quartet (死の四重奏)¹⁸⁾, insulin resistance syndrome (インスリン抵抗性症候群)¹⁰⁾, 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 ²⁸⁾	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⁹⁾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⁶⁾。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/m^2 と対照群(22.8kg/m^2)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³¹⁾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³⁵⁾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¹³⁾。

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

一般人口に比べ余暇での運動が少なかった。また、統合失調症患者群は就業していない割合が高いことから、仕事での運動量も少ないと考えられ、日常生活におけるすべての運動量は一般人口に比べさらに少ないと考えられた。また、うつ病患者では身体の活動性に関わる機能が障害されることが以前より報告されている^{3,27)}。

身体活動性の低下や寝たきりの生活習慣はインスリン抵抗性を増悪させることが知られている²³⁾。身体の非活動性はインスリン抵抗性と統合失調症あるいはうつ病の両者の一般的な因子であるから、インスリン抵抗性に及ぼす統合失調症またはうつ病の影響は、身体活動性の低下がその原因となっているのかもしれない。

Ⅲ. ま と め

統合失調症患者やうつ病患者は一般人口と比較して、メタボリック・シンドローム発症のリスクが高いと考えられる。その原因としては、本稿で述べたように、統合失調症やうつ病に罹患したことによって起こる生活習慣の変化、精神疾患とメタボリック・シンドローム構成因子との間の共通の遺伝学的背景あるいは内分泌学的変化などの要因が、単独あるいは複合して関与しているであろう。以上を踏まえ、精神疾患を有する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。

文 献

- 1) Allison, D. B., Fontaine, K. R., Heo, M. et al. : The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 60 : 215-220, 1999.
- 2) Anfossi, G., Trovati, M. : Role of catecholamines in platelet function : pathophysiological and clinical significance. *Eur. J. Clin. Invest.*, 26 : 353-370, 1996.
- 3) Babyak, M., Blumenthal, J. A., Herman, S. et al. : Exercise treatment for major depression : maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom. Med.*, 62 : 633-638, 2000.
- 4) Banki, C. M., Karmacsi, L., Bissette, G. et al. : CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression : response to antidepressant treatment and relapse. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2 : 107-113, 1992.
- 5) Bergman, R. N., Ader, M. : Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 504-514, 2005.
- 6) Brown, S., Inskip, H., Barraclough, B. : Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 177 : 212-217, 2000.
- 7) Brown, S., Birtwistle, J., Roe, L. et al. : The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol. Med.*, 29 : 697-701, 1999.
- 8) Brugha, T. S., Wing, J. K., Smith, B. L. : Physical health of the long-term mentally ill in the community : is there unmet need? *Br. J. Psychiatry*, 155 : 777-781, 1989.
- 9) Chiba, M., Suzuki, S., Hinokio, Y. et al. : Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism*, 49 : 1145-1149, 2000.
- 10) DeFronzo, R. A., Ferannini, E. : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14 : 173-194, 1991.
- 11) Enzi, G., Gasparo, M., Biondetti, P. R. et al. : Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age and overweight, evaluated by computed tomography. *Am. J. Clin. Nutr.*, 44 : 739-746, 1986.
- 12) Goff, D. C., Cather, C., Evins, A. E. et al. : Medical morbidity and mortality in schizophrenia : guidelines for psychiatrists. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 183-194 ; quiz 147, 273-274, 2005.
- 13) Golden, R. N., Markey, S. P., Risby, E. D. et al. : Antidepressants reduce whole body norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45 : 150-154, 1988.
- 14) Gourdy, P., Ruidavets, J. B., Ferrieres, J. et al. : Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in the middle-aged population of three French regions-the MONICA study 1995-97. *Diabetes Metab.*, 27 : 347-358, 2001.
- 15) Hagg, S., Lindblom, Y., Mjorndal, T. et al. : High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia.