

- Watanabe Y, Someya T, Hashimoto K, Iyo M, Itokawa M, Arai M, Nankai M, Inada T, Yoshida S, Kunugi H, Nakamura M, Iijima Y, Okazaki Y, Higuchi T, Yoshikawa T. Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics* 150B(8): 1110-1117, 2009.
- 27) Kazuno AA, Munakata K, Mori K, Nanko S, Kunugi H, Nakamura K, Mori N, Yamada K, Yoshikawa T, Kato N, Kato T. Mitochondrial DNA haplogroup analysis in patients with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics* 150B(2):243-247, 2009.
- 28) Kawashima K, Ikeda M, Kishi T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Okochi T, Aleksic B, Tomita M, Okada T, Kunugi H, Inada T, Ozaki N, Iwata N. BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 112(1-3): 72-79, 2009. Epub 2009 Apr 29.
- 29) Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Muchardt C, Yaniv M, Arinami T. Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia. *Human Molecular Genetics* 18(13): 2483-2494, 2009. Epub 2009 Apr 10.
- 30) Kubota K, Inoue K, Hashimoto R, Kumamoto N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Tohyama M. Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 regulates cell adhesion and synaptic morphology via modulation of N-cadherin expression. *Journal of Neurochemistry* 110(2): 496-508, 2009. Epub 2009 Apr 20.
- 31) Numata S, Iga J, Nakataki M, Tayoshi S, Taniguchi K, Sumitani S, Tomotake M, Tanahashi T, Itakura M, Kamegaya Y, Tatsumi M, Sano A, Asada T, Kunugi H, Ueno S, Ohmori T. Gene expression and association analyses of the phosphodiesterase 4B (PDE4B) gene in major depressive disorder in the Japanese population. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics* 150B(4): 527-534, 2009.
- 32) Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Sugai T, Yazaki S, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Ozaki N,

- Hashimoto R, Someya T: The dopamine D3 receptor (DRD3) gene and risk of schizophrenia: Case-control studies and an updated meta-analysis. *Schizophr Research* 116: 61–67, 2009
- 33) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. No association between the Bcl2-interacting killer (BIK) gene and schizophrenia. *Neuroscience Letters* 463(1):60-63, 2009. Epub 2009 Jul 24.
- 34) Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T. A two-stage case-control association study of PADI2 with schizophrenia. *Journal of Human Genetics* 54(7): 430-432, 2009. Epub 2009 May 29.
2. 学会発表
- 1) 橋本亮太, 功刀浩, 馬場明道: PACAP 遺伝子は統合失調症と関連する. 第 30 回日本神経科学大会・第 50 回日本神経化学会大会・第 17 回日本神経回路学会大会 合同年会、横浜、2007 年 9 月 11 日.
- 2) 橋本亮太, 沼川忠広, 大西 隆, 熊丸絵美, 矢ヶ崎有希, 石本哲也, 森 健之, 根本清貴, 安達直樹, 泉 愛子, 鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 田口隆久, 神谷 篤, 小菅麻子, 巽 雅彦, 上島国利, 澤 明, 功刀 浩: DISC1 遺伝子 Ser704Cys 機能多型はうつ病のリスク、ヒトの脳構造、神経細胞保護に影響を与える. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 7.13, 2007
- 3) 飯嶋良味, Richards Misty, 岡田武也, 近藤仁美, 志津野朋子, 亀ヶ谷洋子, 堀 弘明, 中村哲夫, 有馬邦正, 斉藤 治, 功刀 浩: 統合失調症における Epsin 4 (ENTH) 遺伝子多型の関連. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 7.12, 2007
- 4) Kunugi H: Altered expression of BDNF gene and vulnerability to stress in schizophrenia. In Symposium on “Stress sensitization in spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis, schizophrenia and depression” (chaired by Kunio Yui and Charles Nemeroff). XXVI CINP Congress. Munich, Germany, July 16, 2008.
- 5) Kunugi H: Genetic Variations of BDNF and Psychiatric Diseases. In Symposium on “The role of cytokine and brain-derived neurotrophic factor

- in psychiatric disorders" (chaired by Kim YS and Nakamura J). 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry (JSBP), Toyama, Sep 12, 2008.
- 6) Kunugi H, Tatsumi M, Kamijima K: Susceptibility genes for mood disorders and response to antidepressants. In Advances of pharmacogenetics in psychiatry: towards tailor-made medicine (symposium organized by Kunugi H). 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting. Tokyo, Japan, Nov 2, 2008.
- 7) Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Tsuji K, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Narita M, Saito O, Horie M, Kunugi H: Risk factors of QT interval prolongation in 1000 Japanese patients with schizophrenia. XXVI CINP Congress. Munich, Germany, July 14, 2008.
- 8) Izumi A, Iijima Y, Noguchi H, Numakawa T, Okada T, Hori H, Kato T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Asada T, Arima K, Saitoh O, Shiosaka S, Kunugi H: Possible association of the human neuropeptide gene with bipolar disorder and cognitive functions. Society for Neuroscience 2008, Washington, DC, Nov. 15-19, 2008
- 9) Hattori K, Iijima Y, Uchiyama H, Yamamoto N, Fujii T, Hashimoto R, Hori H, Teraishi T, Kinoshita Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Arima K, Kunugi H: Genetic variations of fyn-tyrosine kinase and schizophrenia. 第5回日本統合失調症学会、福岡、3月27日、2010.
- 10) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H: No association between the Bcl2-interacting Killer (BIK) gene and schizophrenia. 第5回日本統合失調症学会、福岡、3月26日、2010.
- 11) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: RELA Gene is associated with risk for schizophrenia and deficits in prepulse inhibition. 第5回日本統合失調症学会、福岡、3月27日、2010.
- 12) 有波忠雄、石黒浩毅、功刀浩、佐々木司、氏家寛、染矢俊幸、渡部雄一郎、橋本亮太: MTHFR 遺伝子多型と統合失調症との関連. 第5回日本統合失調症学会、福岡、3月27日、

2010.

- 13) Teraishi T, Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Hori H, Hattori K, Hashimoto R, Arima K, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Kunugi H: Association analysis of the phenylalanine hydroxylase and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase genes with schizophrenia and cognitive functions. 第5回日本統合失調症学会、福岡、3月27日、2010.
- 14) 篠山大明, 若林千里, 内山博文, 山本宜子, 飯嶋良味, 藤井崇, 有馬邦正, 功刀浩: 統合失調症と IL-6: 血中濃度と遺伝子多型との関連. 第17回日本精神・行動遺伝医学会、大阪、2月11日2010.
- 15) 服部功太郎、田中治子、内山博文、山本宜子、飯嶋良味、藤井崇、堀弘明、寺石俊也、木下裕紀子、松尾淳子、川本由実子、有馬邦正、功刀浩: 統合失調症・気分障害のゲノム・死後脳を用いた Fyn チロシンキナーゼの解析. 第17回日本精神・行動遺伝医学会、大阪、2月11日2010.
- 16) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Okochi T, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: RELA Gene is associated with risk for schizophrenia and deficits in prepulse inhibition. 第17回日本精神・行動遺伝医学会、大阪、2010年2月11日
- 17) Hattori K, Iijima Y, Uchiyama H, Yamamoto N, Fujii T, Hori H, Teraishi T, Tatsumi M, Omori M, Okamoto N, Arima K, Higuchi T, Kunugi H: Genetic variations of fyn-tyrosine kinase in Psychiatric disorders. The 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses, Barcelona, 11.15-16, 2009.
- 18) Teraishi T, Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Hori H, Hattori K, Hashimoto R, Tatsumi M, Omori M, Okamoto N, Arima K, Higuchi T, Kunugi H: Genetic association analysis of phenylalanine hydroxylase and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase in Japanese patients with schizophrenia and mood disorders. The 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses, Barcelona, Spain, 11.15-16, 2009.
- 19) 岡安寛明、尾関祐二、藤井久彌子、大栗有美子、佐伯吉規、功刀浩、下田和孝: 気分障害、不安障害、適応障害患者に対する抗うつ薬治療における QT 延長リスクの検討. 第19回日本臨床精神神経薬理学会、2009年11月

14 日、京都

20) 藤井崇、福本典子、後藤雄一、朝田隆、中村俊、功刀浩: BDNF 遺伝子の機能多型 Val66Met とアルツハイマー病発症との女性特異的関連. 日本人類遺伝学会 第 54 回大会、東京、2009 年 9 月 26 日

21) 矢崎沙織、古賀農人、石黒浩毅、糸川昌成、染谷俊幸、渡部雄一郎、稲田俊也、岩田仲生、尾崎紀夫、氏家寛、功刀浩、佐々木司、那波宏之、高橋均、柿田昭義、有波忠雄: Dymeclin 遺伝子と統合失調症との関連解析. 日本人類遺伝学会第 54 回大会、東京、2009 年 9 月 26 日

22) 服部功太郎、内山博文、山本宜子、飯嶋良味、藤井崇、堀弘明、寺石俊也、巽雅彦、大森まゆ、岡本長久、有馬邦正、樋口輝彦、功刀浩: Fyn チロシンキナーゼの統合失調症・気分障害における解析. 第 28 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、北海道、2009 年 7 月 11 日

23) 寺石俊也、藤井崇、内山博文、山本宜子、飯嶋良味、堀弘明、服部功太郎、巽雅彦、大森まゆ、岡本長久、有馬邦正、樋口輝彦、功刀浩: 躁うつ病患者におけるドーパミン及びセロトニン代謝に関わる酵素の関連解析. 第

28 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、北海道、2009 年 7 月 11 日

24) 藤井崇 (Takashi Fujii), 福本典子 (Noriko Fukumoto), 後藤雄一 (Yu-ichi Goto), 朝田隆 (Takashi Asada), 中村俊 (Shun Nakamura), 功刀浩 (Hiroshi Kunugi): BDNF 遺伝子の Val66Met 多型とアルツハイマー病発症との女性特異的関連 (Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease). 第 32 回日本神経科学会, 名古屋, 9 月 16 日, 2009.

25) 橋本亮太, 高雄啓三, 服部聡子, 室谷知孝, 遠山桂子, 中西和男, 松崎伸介, 石塚智子, 熊本奈都子, 高村明孝, 大井一高, 福本素由巳, 山森英長, 安田由華, 遠山正彌, 大和谷厚, 功刀浩, 宮川剛, 武田雅俊: 統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンと記憶との関連. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4.24, 2009

26) 堀之内和広, 泉愛子, 藤井崇, 遠山正彌, 塩坂貞夫, 有馬邦正, 功刀浩: 精神疾患患者脳における細胞接着分子 L1 の発現解析. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4.24, 2009.

27) 金子尚史, 渡部雄一郎, 布川綾子, 村竹辰

之, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 功刀浩, 糸川昌成, 音羽健司, 尾崎紀夫, 染矢俊幸:二段階サンプルによる関節リウマチ感受性遺伝子と統合失調症との関連研究 (Case-control study of polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility genes with schizophrenia). 第31回日本生物学的精神医学会、京都、4.25, 2009

28) 尾関祐二, Benjamin S. Pickard, 藤井久彌子, Mary P. Malloy, 本多真, 白山幸彦, 涌井敬子, 福島義光, 功刀浩, Walter J. Muir, 橋本謙二, Douglas H. Blackwood, 澤 明 : t(3;9)(q13.12;q21.2)染色体転座を持つ統合失

調症患者とその子ではリンパ芽球における PSAT1 mRNA の発現量低下と血清低 L-セリンおよび低グルタミン酸が認められた. 第31回日本生物学的精神医学会、平成21年4月24日、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。

図表1 抗うつ薬へのレスポナーとノンレスポナーの年齢、性、投与薬剤、HAMD スコアの比較

	レスポナー	ノンレスポナー	P
N	65	41	
年齢	43±13	43±13	p=0.96
男/女	30/35	17/24	p=0.64
投与薬剤			p=0.51
Fluvoxamine	18 (60%)	12 (40%)	
Paroxetine	19 (54%)	16 (46%)	
Milnaciparan	13 (62%)	8 (38%)	
Nortriptyline	15 (75%)	5 (25%)	
開始時 HAMD スコア	23.4±5.7	21.0±4.1	p=0.011
HAMD スコア変化*	-17.4±5.3	-6/0±4.1	p<0.001

* 治療開始時と治療開始8週間後のスコアの変化

図表2 BDNF の Val66Met 多型と抗うつ薬への反応性

	N	遺伝子型頻度			N	対立遺伝子頻度	
		Val/Val	Val/Met	Met/Met		Val	Met
レスポナー	64	24 (38%)	27 (22%)	13 (20%)	128	75 (59%)	53 (41%)
ノンレスポナー	40	18 (45%)	13 (33%)	9 (23%)	80	49 (61%)	31 (39%)
P		p=0.61				p=0.73	

図表3 P75NTR の Ser205Leu 多型と抗うつ薬への反応性

	N	遺伝子型頻度			N	対立遺伝子頻度	
		Ser/Se	Sel/Leu	Leu/Leu		Ser	Leu
レスポナー	54	45 (83%)	9 (17%)	0 (0%)	108	99 (92%)	9 (8%)
ノンレスポナー	36	31 (86%)	5 (14%)	0 (0%)	72	67 (92%)	5 (8%)
P			p=0.78				p=0.73

図表4 DISC1 の 13SNPs の対立遺伝子頻度に関する抗うつ薬レスポナーとノンレスポナー間の比較

SNP	dbSNP	SNP1 と の距離 (bp)	Major/minor allele	アミノ酸置 換	レスポン ダー n=65	ノンレス ポナー n=41	P 値
1	rs6541281		C/T	-	0.116	0.095	0.22
2	rs3738401	17161	G/A	Gln264Arg	0.3	0.192	<u>0.082</u>
3	rs1340982	48898	C/T	-	0.476	0.45	0.7
4	rs1322784	115801	T/C	-	0.384	0.368	0.83
5	rs1535529	141475	C/T	-	0.422	0.45	0.69
6	rs7551537	159083	C/T	-	0.331	0.319	0.87
7	rs999710	197809	C/T	-	0.458	0.382	0.29
8	rs967433	218681	T/C	-	0.366	0.423	0.43
9	rs821577	253923	G/T	-	0.217	0.238	0.74
10	rs821597	289130	T/C	-	0.455	0.397	0.44
11	rs843979	317474	C/G	-	0.383	0.295	0.2
12	rs821616	331464	A/T	Ser704Cys	0.123	0.1	0.61
13	rs2806465	353160	G/C	-	0.397	0.269	<u>0.065</u>

Minor allele の頻度を示す。

傾向(p<0.10)がみられた P 値を下線で示す。

図表5 DISC1 の 2 マーカーハプロタイプによる抗うつ薬レスポナーとノンレスポナーの比較

SNP	ハプロタイプ																	
	C	G	A	T	T	C	C	T	T	C	G	T	G	C	C	A	A	C
1	C																	
2	G	A																
3		T	T															
4			C	C														
5				T	T													
6					C	C												
7						T	T											
8							C	G										
9								T	G									
10									T	C								
11										C	G							
12											A	A						
13																		C
Global P	0.36	0.23	<u>0.027</u>	0.35	0.84	0.81	<u>0.0068</u>	0.093	0.5	0.92	0.38	0.19						
Individual P	0.17	0.13	<u>0.0082</u>	0.49	0.59	0.4	<u>0.004</u>	<u>0.012</u>	0.3	0.51	0.18	<u>0.037</u>						
レスポナー	0.61	0.28	0.11	0.0624	0.432	0.221	0.0956	0	0.383	0.507	0.275	0.318						
ノンレスポナー	0.643	0.19	0	0.241	0.472	0.167	0	0.086	0.29	0.558	0.192	0.182						

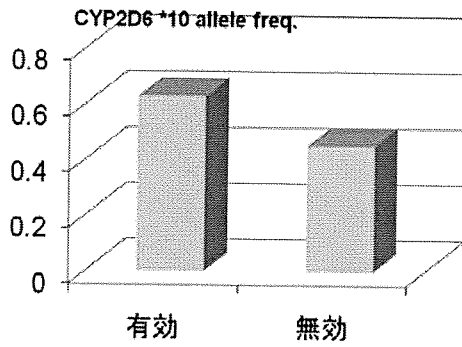
2

Individual P-value は最小の P 値を示す。P<0.05 は下線で示す。

図表6 GRM3 の 6 つの SNPs の対立遺伝子頻度に関する抗うつ薬レスポナーとノンレスポナー間の比較

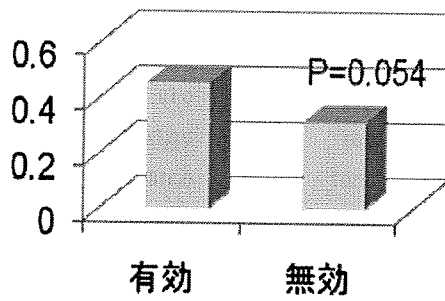
SNP	dbSNP	Major/minor allele	アミノ酸置換	レスポナー n=65	ノンレスポナー n=41	P 値
1	SNP1	G/T	-	0.545	0.716	<u>0.034</u>
2	SNP2	C/T	-	0.093	0.013	<u>0.022</u>
3	SNP3	C/T	-	0.245	0.244	0.98
4	SNP4	A/G	-	0.12	0.025	<u>0.009</u>
5	SNP5	A/T	-	0.155	0.079	0.118
6	SNP6	A/G	-	0.134	0.053	<u>0.07</u>

図表7 抗うつ薬有効群では無効群と比較して CYP2D6*10 のアレル頻度が高い (p=0.016)

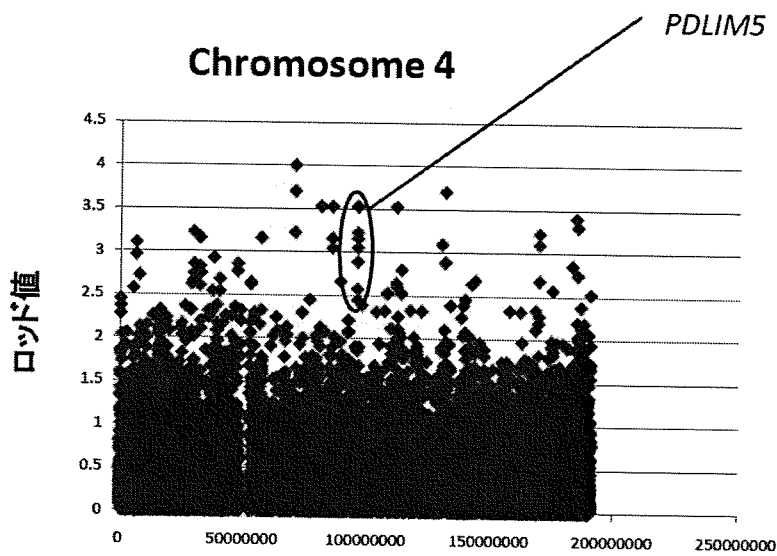


図表8 ABCG2 と抗うつ薬反応性

ABCG2 rs2231164 minor allele freq.



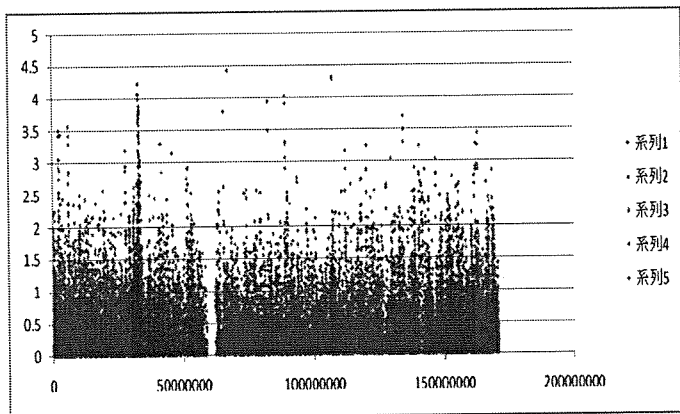
図表9 抗うつ薬治療反応性に関する4番染色体の全ゲノム解析と PDLIM5 のシグナル



図表 10 全ゲノム解析による抗うつ薬反応性を規定する遺伝子

遺伝子	染色体	作用	P 値
A	2	リポタンパク受容体	0.0006
B	4	海馬に多くタンパク質相互作用に関与	0.0003
C	7	転写因子	0.0002
D	7	グルタミン酸受容体	0.003
E	7	ユビキチンタンパクリガーゼ	0.02
F	12	遺伝子Bと相同性をもつ転写因子	0.0001
G	16	RNA 結合タンパク(神経変性に関連)	0.0009

図表 11 うつ病の全ゲノム解析による 6 番染色体のロッド値プロット



抗精神病薬と抗うつ薬のファーマコジェネティクス

分担研究者 岩田 仲生
藤田保健衛生大学医学部 教授

研究要旨

統合失調症やうつ病などの主要な精神疾患の病態生理は未だ不明であり、従って治療薬としての抗精神病薬や抗うつ薬の真の作用機序も不明である。臨床においてはその病態進行をできる限り早期に防止することが予後に大きく影響することから、個々人においてどの治療薬が最も有効かを事前に予測するファーマコジェネティクスの成果が期待されている。本研究においては、全ゲノム上の SNPs 解析を行うことにより、現在日本において最も処方されている抗精神病薬リスペリドンについてその治療反応性を予測する方法の開発を行うとともに、抗うつ薬の治療反応性予測に関する候補遺伝子解析をパイロットとしてすすめた。抗精神病薬予測に関して Genome-wide の遺伝子多型を利用し、リスペリドン単剤治療による反応性の関連を検討した。さらに、リスペリドン投与マウスの脳内の mRNA の発現量の計測を行い、前述の薬理遺伝学的アプローチと重複する遺伝子を抽出することで、複数の確度の高い遺伝子を同定することが出来た。さらに、そのうち一つの遺伝子、PDE7B は疾患感受性にも関連することが認められた。これらの治験が集積すればバイオマーカーとしての遺伝子型を用いて最適薬物の選択を可能にするものと期待される。

I. 研究目的

R リスペリドンは代表的な第二世代抗精神病薬の一つであり、従来の定型抗精神病薬に比べ、効果に優れ副作用が少ないとされる。この有効性はドパミン D2 受容体に加え、多くの神経伝達物質受容体への効果が一因と推定されている。昨年度の研究では、リスペリドンの親和性プロファイルを考慮し、14 個の候補遺伝子についてそれらの遺伝子型がリスペリドン治療反応性を予測することが可能か否かを検討した。その結果、ドパミン D2 受容体遺伝子多型 (241A>G、TaqIA)、AKT1 遺伝子多型 (AKT1-SNP1、AKT1-SNP5) が治療効果と関連することを見出した。

しかし、既知の薬剤プロファイルから選出された候補遺伝子のみでは、確度の高い予測因子を同定できたとは言えない。そこで、本年度は、DNA

チップを利用した Genome-wide なアプローチを用いる薬理遺伝学的研究（いわゆる Pharmacogenomics）を行うことを目的とする。この Pharmacogenomics では、網羅的な解析が可能となる一方、約 100,000 個の遺伝子多型（特にこの場合、一塩基多型：SNP）を利用するため、多数の有意な SNP が検出される。そこで、2 つの異なるアプローチ、1) マウス発現解析、2) 症例対照研究を組み合わせることで、挙がってきた候補遺伝子の確度を上げることを企図した。具体的には、マウス発現解析において、「薬剤反応性は、投与薬剤による遺伝子発現の差異に規定される」との仮説の元、マウスにリスペリドンと生理食塩水を投与し、Frontal Cortex の mRNA の発現の差異を検討、Pharmacogenomics との重複遺伝子を抽出した。そして最終的には、「薬剤反応性規定遺

伝子と、疾患感受性規定遺伝子は共通のものである」というさらなる仮説を置き、複数の症例対照サンプルを用い、重複遺伝子の検討を行った。

これらの一連の結果を統合することで、確度の高い薬剤反応性規定遺伝子を同定することが可能となると同時に、網羅的関連解析から挙がってきた遺伝子の優先順位をつける方法論を提案した。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) は従来の抗うつ薬のみられた抗コリン作用などの有害事象が少なく、十分な抗うつ効果を認める薬剤として知られている。また、様々な抗うつ薬が臨床の場面で使用できるようになってきた。また、それぞれの抗うつ薬の薬理学的プロファイルも異なり、薬理学的な多面的なアプローチが行えるようになってきた。しかしながら、現実の臨床では、治療のために選択した抗うつ薬が有効かどうかは使用してみないと分からない。また、薬物反応性に関する遺伝率は 50~60%と見積もられている。一方で最近の大規模なうつ病の研究では、うつ病治療に重要なことは、早期に寛解に導くことが再発防止につながることを示された。そのため、我々はうつ病患者における抗うつ薬の治療反応性を予測すべく薬理遺伝学的研究を行った。

J. 研究方法

1. Pharmacogenomics

対象は、抗精神病薬反応性に関しては DSM-VI-TR によって診断された統合失調症で、これまでに抗精神病薬の投与歴のない患者 108 名を用いた。治療はリスペリドン単剤投与とし、0 週及び 8 週での症状評価を PANSS で行った。その他の副作用情報も同時に取得した。Illumina SentroX Human 1 Genotyping BeadChip を用い、遺伝子型を確定した。関連は、臨床情報 (性、年齢、罹病期間、0 週での PANSS score) と各遺伝子型を独立変数、

PANSS 改善率を従属変数として重回帰解析を行った。

抗うつ薬に関する対象は DSM-VI-TR によって診断された大うつ病患者 121 から 265 名。うち 184 例は Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) を使用し構造化面接を受け、すべての患者は Structured Interview Guide for Hamilton Rating Scale for Depression (SIGH-D) にて baseline (0 週目) と 8 週目に評価した。患者は、フルボキサミン、セルトラリン、パロキセチンのいずれかの SSRI を服用した。それぞれ、0 週目は 50mg、25mg、10mg で治療を開始し、その後の薬物量の増減は患者の体調に合わせて慎重に行い、最大量はそれぞれ 150mg、100mg、40mg とした。重篤な不安、不眠に関してはベンゾジアゼピン系薬物を使用した。いくつかの Candidate genes を選出し、HapMap database に公開されているそれぞれの SNP 情報を gene-wide に選出した。次にその中から common variant のみを選び、Haploview software にて連鎖不平衡を評価し、Tagger software にて Tagging SNPs を選出した。Applied biosystem の TaqMan SNP genotyping assay を用いた。8 週目において SIGH-D の点数が 50%以下に改善した患者群を反応群、それ以外の患者を非反応群と定義した。それぞれのグループ間での関連解析は、single marker 関連解析は χ^2 乗テストを用い、haplotype 関連解析は尤度比を用いて検定した。

2. マウス発現解析

21 日間のリスペリドン、生理食塩水を投与した各 3 匹のマウスの Frontal Cortex から、mRNA の発現の差異を Affymetrix Mouse Gene 1.0ST を用いて検討した。解析は t 検定を用いて行った。

3. 症例対照研究

上記の Pharmacogenomics、マウス発現解析で重複した遺伝子について、スクリーニングとして 540 人の日本人統合失調症患者、425 人の正常対照者

を用いて検討を行った (JPN1)。そのうち、有意となった遺伝子について、さらに2個の追試データセット (JPN2: 日本人サンプル 545 case, 500 control、WTCCC: UK サンプル 479 case 2938 control) を用い追試した。

(倫理面への配慮)

本研究課題は、統合失調症患者、健常対照群を対象とした遺伝子解析研究である。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」に即して編成された藤田保健衛生大学倫理委員会において本研究課題に直結するゲノム研究に関する課題、「遺伝子解析によるこころの健康とこころの病気に対するかかりやすさ(発症脆弱性)や薬の効きめや副作用(治療反応性)等の解明に関する研究」の研究計画書を提出し、承認を受け、これまでも研究を遂行してきた。

平成18年度以降、試料提供者へのインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底し、倫理的配慮を持って研究を進めている。

また申請者は日本人類遺伝学会の臨床遺伝専門医として藤田保健衛生大学病院遺伝医療相談を担当しており、本研究のみならず様々な遺伝相談に応じる体制を構築し対応する環境を整備している。

K. 研究結果

抗精神病薬反応性

Quality control を施行後、Pharmacogenomcis では、92,935SNPs が、マウス発現解析では12,706 遺伝子が検討可能であった。Pharmacogenomcis に重みを置き ($P < 5 \times 10^{-4}$)、マウス発現解析 ($P < 0.05$) と重複する遺伝子は7個、逆にマウス発現解析に重みを置き ($P < 1 \times 10^{-4}$)、Pharmacogenomcis ($P < 0.05$) と重複する遺伝子は7個の計14個の遺

伝子が、確度の高い遺伝子として検出された (ATP2B2, HS3ST2, UNC5C, BAG3, PDE7B, PAICS, PTGFRN, NR3C2, ZBTB20, ST6GAL2, PIP5K1B, EPHA6, KCNH5, AJAP1)。これらを症例対照研究の候補遺伝子として関連を検討した結果、PDE7Bのみがメタ解析で有意であった ($P=0.0014$)

抗うつ薬反応性

セロトニン1A受容体 (HTR1A)、セロトニン2A受容体 (HTR2A)、circadian rhythm 関連の clock gene として、CLOCK、SIRT1、PROK2、PROKR2、NR1D1、2型代謝型グルタメート受容体 (GRM2、GRM3) を candidate genes として選んだ。我々は、HTR2A および CLOCK と SSRI 反応性と関連を示した。他の遺伝子との関連は認めなかった。

L. 考察

本年度の解析において、網羅的な薬理遺伝学的アプローチに加え、複数の方法論を組み合わせることにより、より確度の高いリスペリドン治療反応性規定遺伝子を同定することが出来た。そして、その結果は、既存の知見に基づく遺伝子ではないものが同定できた。特に PDE7B 遺伝子は、cAMP の分解酵素であり、脳内における分布もドパミン D1-D3 受容体のそれと一致することが知られている。加えて PDE7B は、D1 受容体を活性化すると考えられていることから機能的にも有望である。また、この遺伝子領域は、統合失調症の連鎖解析から有意な領域であることが知られており、前述の機能的な側面に加え、位置的にも統合失調症に対する薬剤反応性・疾患感受性との関連は興味を持たれるところである。

我々の用いた方法論は、網羅的であるが故に有意な遺伝子の絞込みが困難な解析に有用なことが示された。生物学的意義も同時に検討することが可能であり、薬剤反応性を高い確率で事前に予測する方法が開発できる可能性が考えることができる。

また抗うつ薬反応性に関しては candidate approach にて SSRI 反応性の薬理遺伝学的解析を行った。我々は、HTR2A および CLOCK と SSRI 反応性と関連を見出した。セロトニンが直接作用するセロトニン受容体のみでなく、circadian rhythm 関連の clock gene である CLOCK と関連を示したことは極めて興味深い。最近の研究では、気分障害の病態に、circadian rhythm が関連していることも示唆されており、治療反応予測のみならず、病態にまで迫ることができる可能性を本研究では示しているかもしれない。今後は更にサンプル数を増やし、追試行っていく予定である。

M. 結論

抗精神病薬治療反応性を予測する方法をファーマコジェネティクスは高い確度で提供しうる可能性が示された。本年度の検討では計 14 個の遺伝子がリスペリドン治療反応性を予測することを明確にし、そのうち一つは、疾患感受性にも関連がある可能性が示唆された。

また抗うつ薬治療反応性を予測する方法をファーマコジェネティクスは高い確度で提供しうる可能性が示された。本年度の検討では HTR2A, CLOCK の遺伝子多型が SSRI 治療反応性を予測することを示した。今後は全ゲノム解析を含めて、より精度の高い治療反応性予測法を確立していきたい。

N. 健康危険情報

特記すべきことなし。

O. 研究発表

1. 論文発表 (2008-2009)

2009

1. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Fukumoto M, Takamura H, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Sekiyama R, Kitamura Y, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Kamagata E, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Ogasawara M, Okochi M, Tokunaga H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Ueno SI, Fukunaga T, Tanaka T, Kudo T, Arai H, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. Association study of the G72 gene with schizophrenia in a Japanese population: A multicenter study. *Schizophr Res.* 2009 Feb 21. [Epub ahead of print]
2. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Feb 17. [Epub ahead of print]
3. Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Muratake T, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T. Two-stage case-control association study of polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility genes with schizophrenia. *J Hum Genet.* 2009;54(1):62-5. Epub 2009 Jan 9.
4. Nishiyama T, Ozaki N, Iwata N. Use of questionnaire infeasibility in order to detect cognitive disorders: example of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in psychiatry settings. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Feb;63(1):23-9.
5. Arai S, Shibata H, Sakai M, Ninomiya H, Iwata

N, Ozaki N, Fukumaki Y. Association analysis of the glutamic acid decarboxylase 2 and the glutamine synthetase genes (GAD2, GLUL) with schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2009 Feb;19(1):6-13.

2008

6. Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Nov 14. [Epub ahead of print]
7. Ezaki N, Nakamura K, Sekine Y, Thanseem I, Anitha A, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Takei N, Iyo M, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. Short allele of 5-HTTLPR as a risk factor for the development of psychosis in Japanese methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:49-56.
8. Kotaka T, Ujike H, Morita Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Association study between casein kinase 1 epsilon gene and methamphetamine dependence. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:43-8.
9. Arai S, Shibata H, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. Association analysis of the glutamic acid decarboxylase 2 and the glutamine synthetase genes (GAD2, GLUL) with schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2009 Feb;19(1):6-13.
10. Kinoshita Y, Ikeda M, Ujike H, Kitajima T, Yamanouchi Y, Aleksic B, Kishi T, Kawashima K, Ohkouchi T, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Iwata N. Association study of the calcineurin A gamma subunit gene (PPP3CC) and methamphetamine-use disorder in a Japanese population. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:57-62.
11. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) subunit gene is not associated with methamphetamine-use disorder or schizophrenia in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:63-9.
12. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Alpha4 and beta2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor genes are not associated with methamphetamine-use disorder in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:70-82.
13. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M,

- Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Prostate apoptosis response 4 gene is not associated with methamphetamine-use disorder in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:83-8.
14. Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Nov 14. [Epub ahead of print]
15. Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kitajima T, Yoshimura R, Hashimoto S, O'Donovan MC, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. *Pharmacogenomics.* 2008 Oct;9(10):1437-43.
16. O'Donovan MC, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskva V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Adolfsson R, Osby U, Terenius L, Jönsson EG, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin AP, Rujescu D, Gejman PV, Kirov G, Craddock N, Williams NM, Owen MJ. Analysis of 10 independent samples provides evidence for association between schizophrenia and a SNP flanking fibroblast growth factor receptor 2. *Mol Psychiatry.* 2009 Jan;14(1):30-6. Epub 2008 Sep 23.
17. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Ozaki N, Iwata N. Association analysis of nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) with mood disorders in the Japanese population. *Neurosci Res.* 2008 Dec;62(4):211-5. Epub 2008 Aug 30.
18. Yamasaki N, Maekawa M, Kobayashi K, Kajii Y, Maeda J, Soma M, Takao K, Tanda K, Ohira K, Toyama K, Kanzaki K, Fukunaga K, Sudo Y, Ichinose H, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N, Suzuki H, Higuchi M, Suhara T, Yuasa S, Miyakawa T. Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain.* 2008 Sep 10;1(1):6.
19. Ishiguro H, Imai K, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Itokawa M, Kunugi H, Sasaki T, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. Replication study for associations between polymorphisms in the CLDN5 and DGCR2 genes in the 22q11 deletion syndrome region and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2008 Oct;18(5):255-6.
20. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskva V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B,

- Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV; Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration, Gejman PV, Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet.* 2008 Jul 30. [Epub ahead of print]
21. Ikeda M, Hikita T, Taya S, Uruguchi-Asaki J, Toyo-Oka K, Wynshaw-Boris A, Ujike H, Inada T, Takao K, Miyakawa T, Ozaki N, Kaibuchi K, Iwata N. Identification of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2008 Jul 24. [Epub ahead of print]
22. Deng X, Sagata N, Takeuchi N, Tanaka M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, Fukumaki Y. Association study of polymorphisms in the neutral amino acid transporter genes SLC1A4, SLC1A5 and the glycine transporter genes SLC6A5, SLC6A9 with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2008 Jul 18;8:58.
23. Aleksic B, Ikeda M, Ishihara R, Saito S, Inada T, Iwata N, Ozaki N. No association between the oligodendrocyte-related gene PLP1 and schizophrenia in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2008;53(9):863-6. Epub 2008 Jul 5.
24. Kishimoto M, Ujike H, Okahisa Y, Kotaka T, Takaki M, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The Frizzled 3 gene is associated with methamphetamine psychosis in the Japanese population. *Behav Brain Funct.* 2008 Aug 15;4:37.
25. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Genetic association analysis of tagging SNPs in alpha4 and beta2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor genes (CHRNA4 and CHRNB2) with schizophrenia in the Japanese population. *J Neural Transm.* 2008 Oct;115(10):1457-61. Epub 2008 Sep 2.
26. Kanahara N, Miyatake R, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M, Hashimoto K. Association study between the PIK4CA gene and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Jun 2. [Epub ahead of print]
27. Kawashima K, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Saito S, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. No association between tagging SNPs of SNARE complex genes (STX1A, VAMP2 and SNAP25) and schizophrenia in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Oct 5;147B(7):1327-31.

- Mar;196(3):244-6.
28. Ito Y, Nakamura Y, Takahashi N, Saito S, Aleksic B, Iwata N, Inada T, Ozaki N. A genetic association study of the FXYD domain containing ion transport regulator 6 (FXYD6) gene, encoding phosphohippolin, in susceptibility to schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett*. 2008 Apr 9. [Epub ahead of print]
 29. Nunokawa A, Watanabe Y, Kitamura H, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Someya T. Large-scale case-control study of a functional polymorphism in the glutamate receptor, metabotropic 3 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Apr;62(2):239-40.
 30. Ohtsuki T, Horiuchi Y, Koga M, Ishiguro H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. Association of polymorphisms in the haplotype block spanning the alternatively spliced exons of the NTNG1 gene at 1p13.3 with schizophrenia in Japanese populations. *Neurosci Lett*. 2008 Apr 25;435(3):194-197. Epub 2008 Feb 29.
 31. Nitta M, Narita T, Umeda K, Hattori M, Naitoh H, Iwata N. Influence of negative cognition on the parental bonding instrument (PBI) in patients with major depression. *J Nerv Ment Dis*. 2008 Mar;196(3):244-6.
 32. Ohtsuki T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Iritani S, Ozaki N, Kunugi H, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. A polymorphism of the metabotropic glutamate receptor mGluR7 (GRM7) gene is associated with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008 Mar 6; [Epub ahead of print]
 33. Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Mar;65(3):345-55.
- P. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
（分担）研究報告書

抗精神病薬と抗うつ薬のファーマコジェネティクス

研究分担者 下田和孝 獨協医科大学精神神経医学講座・主任教授

本研究計画はパニック障害の病態生理への関連が想定され、また、セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の作用部位と考えられているセロトニントランスポーター(5HTT)遺伝子およびセロトニン(5HT)受容体遺伝子における遺伝子変異、薬物代謝酵素遺伝子変異、薬物代謝の個体差などの変数と SSRI であるパロキセチン(PAX)を投与された各個体の臨床効果や副作用出現との関連を検討することにより、治療反応性や副作用出現の投与前予測、SSRI によるパニック障害のオーダーメイド（個別化）治療の確立を目指したものである。

平成 20 年度はモデル細胞(5HTT を発現させた培養細胞(HEK293))を用いた 5HTT 阻害効果の研究では CYP2D6 の代謝欠損を生じさせる遺伝子多型である CYP2D6*5 の有無により、PAX 血漿中濃度が同程度であっても、5HTT 阻害率は大きく異なっており、治療初期段階の臨床効果発現に影響を与える可能性が示唆された。PAX の治療反応性に影響を与える因子の探索を PAX にて治療中のパニック障害の患者で行なった結果、PAX 血中濃度が高値、5HTT L/S 遺伝子型を保有していること、身体合併症を有していることが、PAX による治療反応性が不良であることと関連していることが判明した。このことから血中濃度の調整を 5HTT 遺伝子型を参考にしながら行なうことで、パニック障害患者の初期治療反応性を向上させることが示唆された。

平成 21 年度は、PAX 血中濃度、5-HTTLPR 遺伝子型、C (-1019) G 5-HT1A 受容体遺伝子多型の、パニック障害の治療反応性に与える影響について検討を行った。パニック障害患者 65 名を対象に PAX による治療(10mg/日×4 週間)を行った。病状評価尺度には Panic Agoraphobia Scale (PAS) を使用した。重回帰分析により、2 週間後と 4 週間後の治療反応性 (PAS 改善率) に影響を与えている因子の分析を行った。副作用とコンプライアンス不良等により脱落した例を除いた 2 週間後の 44 例を分析したところ、PAX 血中濃度が高値、5-HTTLPR 遺伝子型 L 型が負の相関因子として、正の相関因子として 5-HT1A 受容体遺伝子型 C/C 型が治療反応性と有意な相関がみられた。同じく 4 週間後 (17 例) においては、5-HT1A 受容体遺伝子型 C/C 型が治療効果に対する正の相関因子であることが判明した。PAX 血中濃度高値が治療反応性を損なうことは、PAX 血中濃度に上限閾値が存在することを示唆している。また、C/C 型の個体が 2、4 週間後に治療反応性が良く、5-HTTLPR 遺伝子多型は 2 週間後の治療効果に有意な影響を与えた。今回の結果からは、各 5-HT 関連遺伝子多型が与える影響が 5-HT 神経における作用部位や、SSRI の治療時期において違いがある可能性が考えられた。

A. 研究目的
目的

代表的な不安性障害であるパニック障害では選択的セロトニン再取り込み阻害薬が薬物治療として推奨されている。しかしながら、その臨床効果には個体差があり、吐き気などの消化器症状のために、その投与をあきらめざるを得ない場合も少なくない。このような

SSRI の臨床効果や副作用の個体差を事前に予測し、それによって合理的な薬物治療計画を立案することが求められている。本研究計画ではパニック障害の病態生理への関連が想定され、また、SSRI の作用部位と考えられている 5HTT 遺伝子および 5HT 受容体遺伝子における遺伝子変異、薬物代謝酵素遺伝子変異、薬物代謝の個体差などの変数と PAX を投