

薬物治療に関連するバイオマーカー探索に関する研究  
業務主任者 岩田 仲生 藤田保健衛生大学医学部 教授

**研究要旨**

治療反応性や副作用などの薬理ゲノム学的（PGx）表現型を規定する遺伝子多型の effect size は疾患感受性のそれに比し、大きいと想定されている。本研究では、アドヒアランスが重要な精神疾患における PGx 研究を、1）抗精神病薬反応性、および2）抗てんかん薬・気分調整薬であるラモトリギンが誘発する皮膚障害を対象に、バイオマーカー探索を目的に行った。1）の抗精神病薬反応性に関して、有意な予測因子を同定できなかったが、抗精神病薬に関連する遺伝子多型は、統合失調症に多く存在することを示唆する結果を得た。また、2）のラモトリギン誘発性皮膚障害においては、過去に他の薬剤で報告されている遺伝子領域の関連傾向を得た。

本結果は、抗精神病薬のターゲットとなりうる分子の異常が、統合失調症の疾患リスクになりうることを間接的に支持するものであり、また、ラモトリギン誘発性皮膚障害においても、さらなる検討で有意なリスク遺伝子多型を同定できた場合には、臨床応用への足がかりとなりうる結果である。

**A. 研究目的**

精神疾患の多くはほぼ生涯にわたって内服を継続する必要があるため、良好なアドヒアランス維持が重要である。また早期の診断・治療介入が予後を左右するため、適切な薬物を必要用量で当初から使用することが求められている。薬剤反応性に関与する遺伝子多型を同定する解析、薬理ゲノム学研究（PGx）は、多型毎の effect size は大きいと考えられており、未だ不明である精神疾患の病態生理をスキップした上で、現状の試行錯誤的薬物選択を脱却できる蓋然性が高い。即ち予測因子としてのバイオマーカーを同定することで臨床への直接還元が期待される。実際、過去の候補遺伝子研究では同定できなかった予測因子が、最近の網羅的ゲノム解析により、例えばカルバマゼピンに対する Stevens/Johnson 症候群（SJS）・中毒性表皮壊死症（TEN）の予測因子が判明、臨床応用が期待されている。本研究では、既に収集している PGx 表現型を具備したサンプルの PGx を行い、未知の予測因子同定を目指す。これらサンプルでは、治療反応性として1）抗精神病薬反応性 PGx を、副作用予測として2）ラモトリギン（LTG）誘発性皮膚障害 PGx を対象とする。

**B. 研究方法**

1) 対象

-抗精神病薬反応性 PGx

107名の初発統合失調症にリスペリドンを単剤投与したサンプルを対象とした。このサンプルでは、初診時と8週後に精神病症状の評価尺度である PANSS を施行し、その変化率を計算する。また、後述する polygenic component 解析においては、874名の統合失調症と962名の正常対照者を対象とした。

-LTG 誘発性皮膚障害 PGx

101名の LTG 誘発性皮膚障害（SJS/TEN および播種状紅斑丘疹：MPE）と、197名の LTG 投与コントロール（LTG を投与しても皮膚障害を生じない群）を対象とした。

2) DNA チップ

抗精神病薬反応性 PGx では、Affymetrix 6.0 chip を、また、LTG 誘発性 PGx では、Illumina OmniExpressExome chip を用いた。

3) Quality control(QC)

QC として、SNP call rate(>99%)、主成分分析を用い

た集団の構造化を評価し、outlier となるサンプルを除外した。引き続き minor allele frequency が 1%以上のみの SNP を対象とした。

#### 4) 統計解析

SNP の対立遺伝子 (アレル) の関連は、抗精神病薬反応性 PGx では linear regression 解析を、LTG 誘発性皮膚障害 PGx ではカイ二乗検定を用いた。

また、抗精神病薬反応性 PGx においては、「抗精神病薬反応性を規定する SNP は、疾患感受性と共通する」という仮説のもと、polygenic component 解析を行った。本解析で設定する有意水準は、genome-wide significance ( $5 \times 10^{-8}$ ) ではなく、非常に緩い有意水準を設定することで (P threshold という:  $P_T$  例えば  $P_T < 0.5$  など)、「リスク」を定義する。つまり、genome-wide significance を超えていない SNP をも対象とすることになる。この「リスク」同定を discovery セットで解析 (この場合、抗精神病薬反応性を規定する SNP)、「リスク」を決定する。次に独立した target セットでその「リスク」アレルの多寡を調べ、そして統合失調症と正常対照群でその総数の平均に差があるかを検討することで、本仮説を検証する。

(倫理面への配慮)

本研究課題は、精神疾患患者群、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。

また報告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。

## C. 研究結果

### 1) 抗精神病薬反応性 PGx

GWAS における有意水準のベンチマークである genome-wide significance ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) を超える SNP は同定できなかった。Best hit は、LIM and cysteine-rich domains 1 (LMCD1) 上流に位置する SNP で (rs223305)、 $P = 1.6 \times 10^{-6}$  であった (論文 1 参照: Ikeda M et al. Journal of clinical psychopharmacology)。

他方、polygenic component 解析の結果、緩い有意水準で定義された ( $PT < 0.5$ ) 治療反応性規定 SNP は、有意に統合失調症に多く存在することが認められた ( $P = 3.8 \times 10^{-3}$ , 論文 1 参照: Ikeda M et al. Journal of clinical psychopharmacology)。

### 2) LTG 誘発性皮膚障害 PGx

GWAS における有意水準のベンチマークである genome-wide significance ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) を超える SNP は同定できなかったが、多くの薬剤誘発性皮膚障害で過去に他の薬剤で報告されている遺伝子領域において関連の傾向を同定した ( $P \sim 10^{-5}$ : 論文準備中のため詳細は現在報告できない)。その他の領域では、intergenic 領域の関連傾向を認められたが、有望な遺伝子座におけるものではなかった。

## D. 考察

抗精神病薬反応性 PGx においては、期待されるほど大きな effect size の規定 SNP は存在しない可能性が示唆された。他方、抗精神病薬治療反応性と関連する SNP が、統合失調症により多く認められることも同定された。本結果は、過去の「抗精神病薬」のターゲットに基づく候補遺伝子の妥当性を間接的に示唆する。

また、LTG 誘発性皮膚障害においては、過去に他の薬剤で報告されている遺伝子領域が関連する可能性を示唆している。今後、本領域の絞り込みを行うことで、より大きな effect size を持つリスク多型を同定する必要がある。

## E. 結論

抗精神病薬と統合失調症のリスクの共通性を同定したことは、これまで抗精神病薬のターゲットを対象としたモデル動物の意義に一定の証左を示したことであり、重要な知見となった。

また、LTG 誘発性皮膚障害では、今後の結果によっては、臨床応用への展開が期待できる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ikeda, M, Yoshimura R, Hashimoto R, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Ohi K, Tochigi M, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Sasaki T, Tokunaga K, Kasai K, Takeda M, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N (2015). "Genetic overlap between antipsychotic response and susceptibility to schizophrenia." *Journal of clinical psychopharmacology* **35**(1): 85-88.

2) Hatano M, Ikeda, M, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Esaki K, Umene-Nakano W, Yoshimura R, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N (2015). "No support for replication of the genetic variants detected by a recent

mega-analysis of the treatment response to antidepressants" *Journal of Human Genetics*, In Press.

### 2. 学会発表

該当なし

## 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