

GWAS によるゾニサミド反応性のファーマコジェノミクス

研究分担者 戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学教授

研究要旨

レボドパによるパーキンソン病 (PD) の長期治療は、運動合併症の「ウェアリングオフ」につながる。ゾニサミドは非ドーパミン作動性の抗パーキンソン病薬であり、「ウェアリングオフ」を改善することができるが、治療への反応は個人によって異なる。GWAS によるゾニサミド反応性のファーマコジェノミクスを行った。SNP rs16854023 (MDM4) は、「オフ」時間の短縮とゲノムワイドな有意な関連を示した ($P_{\text{Adjusted}} = 4.85 \times 10^{-9}$)。レスポonder 遺伝子型の保因者は、非保因者と比較して平均「オフ」時間の 7 分の 1 以上の減少を示した (1.42 時間対 0.19 時間; $P = 2.71 \times 10^{-7}$)。インシリコ eQTL データは、ゾニサミド感受性が MDM4 高発現と関連していることを示した。これは、抗パーキンソン病薬に関する最初のゲノムワイドな薬理遺伝学研究であり、この結果は、遺伝子型に基づくゾニサミド治療による PD の「ウェアリングオフ」の管理を改善するための基盤を提供している。

A. 研究目的

レボドパによるパーキンソン病 (PD) の長期治療は、運動合併症の「ウェアリングオフ」につながる。ゾニサミドは非ドーパミン作動性の抗パーキンソン病薬であり、「ウェアリングオフ」を改善することができるが、治療への反応は個人によって異なる。GWAS によるゾニサミド反応性のファーマコジェノミクスを行う。

B. 研究方法

ゾニサミド反応性の遺伝的基礎を明らかにするために、12 週間のゾニサミド治療後に「オフ」時間が 1.5 時間以上減少した 67 人のレスポonder と 133 人のノンレスポonder 含む、プラセボ対照臨床試験の 200 人の PD 患者を対象にゲノムワイド関連研究 (GWAS) を実施した。611,492 の一塩基多

型 (SNP) と「オフ」時間の短縮との関連を遺伝子型決定して評価した。また、GWAS データの全ゲノム imputation、遺伝子ベースおよびパスウェイベースの解析も実行した。有望な SNP については、GTEx データベースの単一組織発現量の形質遺伝子座 (eQTL) データを調べた。

C. 研究結果

SNP rs16854023 (MDM4) は、「オフ」時間の短縮とゲノムワイドな有意な関連を示した ($P_{\text{Adjusted}} = 4.85 \times 10^{-9}$)。レスポonder 遺伝子型の保因者は、非保因者と比較して平均「オフ」時間の 7 分の 1 以上の減少を示した (1.42 時間対 0.19 時間; $P = 2.71 \times 10^{-7}$)。インシリコ eQTL データは、ゾニサミド感受性が MDM4 高発現と関連していることを示した。

D. 考察

「オフ」時間に大きく影響する 37 のパスウェイの中で、カルシウムとグルタミン酸のシグナル伝達は、ゾニサミドの抗てんかん効果とも関連している。MDM4 は p53 の負の調節因子である。運動変動の改善と MDM4 のアップレギュレーションとの関連は、p53 阻害することがドーパミン作動性ニューロンの喪失とその結果としての運動症状を予防する可能性があることを意味している。

E. 結論

これは、抗パーキンソン病薬に関する最初のゲノムワイドな薬理遺伝学研究であり、この結果は、遺伝子型に基づくゾニサミド治療による PD の「ウェアリングオフ」の管理を改善するための基盤を提供している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2020/4/1～2021/3/31 発表)

1. 論文発表

Cha PC, Satake W, Ando-Kanagawa Y, Yamamoto K, Murata M, Toda T. Genome-wide association study identifies zonisamide responsive gene in Parkinson's disease patients. *J Hum Genet.* 2020 Aug; 65(8):693-704. doi: 10.1038/s10038-020-0760-8

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし