

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08565

研究課題名(和文) プラセボ効果の個人間変動要因の解析と効果的カウンセリングへの応用

研究課題名(英文) Factor analysis of individual difference for placebo effect and counseling therapy of medicine

研究代表者

井澤 美苗 (ISAWA, Minae)

慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・研究員

研究者番号：10338006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：プラセボ効果は全ての医薬品に存在し、薬効の大きさを決定づける因子の一つである。プラセボレスポnderとノンレスポnderを区別するためにカフェインとプラセボ(乳糖)の比較試験を行った。脳内化学伝達物質・セトロントランスポーター(5-HT)遺伝子のlong allele home-genotypeを持つ被験者においてプラセボ活性が高いことを見出した。さらにCatechol-O-methyl transferase (COMT)はプラセボ効果との関連性が高いとの報告もあり研究に着手した。薬剤師の専門分野である服薬説明で薬効が増大するのは、脳への働きかけであり、その個人差を調べるために臨床試験を行った。

研究成果の概要(英文)：Patients benefit from drug therapy not only through pharmacological mechanisms, but also through non-pharmacological action (placebo effect), which may be mediated in part by the prefrontal area of the brain. We consider that the difference between responders and non-responders to placebo might be related to polymorphisms in the serotonin transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR). Nevertheless, it is worth noting that polymorphisms of catechol-O-methyltransferase (COMT) also influence drug effects.

An explanation to patients of the anticipated pharmacological effects of drugs may serve to improve compliance and to enhance treatment benefit via subjective factors. Therefore, counseling may influence the magnitude of the placebo effect. We aimed to examine the effectiveness of counseling (advice to subjects about its expected efficacy) as a means of improving the stress-reducing efficacy of a revitalizing medicinal product, using both subjective and objective indicators.

研究分野：医療薬学・個別薬物療法

キーワード：プラセボ効果 カウンセリング効果 脳科学的アプローチ 5HTT遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

プラセボ効果を含む心理効果は薬理効果とともに治療効果全体を向上させる¹⁾。プラセボ効果を引き出すことは薬物治療への貢献に繋がることが期待される。我々は脳科学レベルにてプラセボ効果を客観的に評価する指標として光トポグラフィー (NIRS) を用いて、心理反応を起こす脳内部位の特定や反応の定量化を行った²⁾。また薬効を説明することで生じるプラセボ効果 (カウンセリング効果) は脳前頭前野の特定部位 (認知機能に関する部位) の血流量増加により脳が活性化することに起因するものと考えた。海外では脳内化学伝達物質の遺伝子多型でプラセボレスポンスとノンレスポンスを区別するプラセボーム研究が広がっている。セロトニントランスポーター (5-HTT) 遺伝子多型の long-allele homo-genotype の型を持つヒトはプラセボ効果が高いとされている³⁾。一方、日本におけるプラセボーム研究は皆無である。また 5-HTT 遺伝子多型の頻度には人種差があり、long-allele homo-genotype の型を持つ日本人は少なく、欧米人と逆転している⁴⁾。我々は日本人での遺伝子多型の検討は重要と考え、5-HTT 遺伝子多型に着目した。

2. 研究の目的

- (1) プラセボ効果の発現機構は条件付けによる薬理効果の獲得と認知機能の活性化に起因する。薬理効果の向上を確認するために NIRS を使用した脳科学的検討を行った。認知機能の活性化と関連がある 5-HTT 遺伝子多型 (S/S 型、S/L 型、L/L 型) についてプラセボ薬を使用した臨床試験を実施した。本試験は慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会、同ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得た。(承認番号: 140425-1, G14025-1)。
- (2) 脳における認知機能が活性化されると治療効果が向上する。薬に対し期待感を持てるような服薬説明 (服薬カウンセリング) を施すことで、認知機能を担う脳の特定部位に働きかけ、薬効が増大する。その大きさには個人差があると考えた。NIRS を使用した脳科学的検討と認知機能の活性化と関連がある 5-HTT 遺伝子多型 (S/S 型、S/L 型、L/L 型) についてカウンセリング効果に関する臨床試験を実施した。本試験は慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会、同ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得た。(150709-4, G160613-1)。
- (3) プラセボ効果の変動要因を明らかにするために、2000 年以降に本邦で承認された 3 種の睡眠薬について薬剤の種類、評価の主観・客観性、人種の差。単盲検プラセボ導入 (プラセボレスポンスを取り除く) の有無、につ

いてプラセボ効果の比較をおこなった。

3. 研究の方法

- (1) カフェインの条件付けによるプラセボ効果の評価とセロトニントランスポーター遺伝子多型との関連について、臨床試験を実施した。プラセボ (乳糖) とカフェイン (200 mg) で眠気防止効果を比較検討した。被験者を 2 群に分けた。1 群はカフェインを服薬し、3 日後に再度カフェインを服薬した (条件付き群)。もう 1 群はプラセボを服用し、3 日後にもプラセボを服薬した (プラセボ群)。主観的指標の眠気度調査として SSS (Stanford sleepiness scale) 及び Feeling of drowsiness -VAS (Visual analogue scale) を測定した。客観的指標として NIRS (near-infrared spectroscopy) を用いて脳活性化度を測定した。セロトニントランスポーター (5-HTT) 遺伝子多型を PCR 法にて測定した。
- (2) カウンセリング効果の個体間変動要因とセロトニントランスポーター遺伝子多型との関連について生薬含有ドリンク剤を用いて臨床試験を実施した。試験期間は 8 日間で 1 日目にドリンク剤を服用 (カウンセリング無群) 及び 8 日目にカウンセリングを介入し、ドリンク剤を服用 (カウンセリング有群) した。両群におけるドリンク剤の効果を比較検討した。カウンセリングは疲労度と不安度の改善効果に着目して行った。主観的評価として MFI-20 (Multi-dimensional Fatigue Inventory-20・疲労度調査) と STAI (State-Trait Anxiety Inventory-Form・不安度調査) を測定した。客観的指標として NIRS (near-infrared spectroscopy) を用いて脳活性化度を測定した。セロトニントランスポーター (5-HTT) 遺伝子多型を PCR 法にて測定した。
- (3) 睡眠薬の臨床試験におけるプラセボ効果に関する文献調査を行った。睡眠薬は作用機序の異なる次の 3 薬剤を選択した。メラトニン受容体アゴニストのラメルテオン、オレキシン受容体ブロッカーのスポレキサント、非ベンゾジアゼピン系のエスゾピクロンとした。使用データベースは PubMed を用い、二重盲検ランダム化プラセボ試験を採用し、原発性不眠症患者を対象とし、主観的評価項目に睡眠潜時と総睡眠時間にて測定している文献を選択した。また人種差として日本人と非日本人、単盲検プラセボ導入期間の有無においても比較した。

4. 研究成果

- (1) プラセボ服用と比較してカフェイ

ン服用では SSS、VAS の眠気改善傾向が見られ、カフェインの薬理効果が確認された。さらに条件付け群(1日目カフェイン、3日目プラセボ)において、眠気改善効果を認めただが、いずれも有意な改善ではなくカフェインの条件付けによるプラセボ効果は主観的には示されなかった。NIRS では、カフェイン服用で、全般的に脳血流量減少傾向が見られ、カフェインによる脳細動収縮作用が影響された。条件付けにおいて脳血流量減少傾向は見られず、カフェインの条件付けによるプラセボ効果は客観的にも示されなかった。一方、条件付け群ではプラセボ群(1日目も3日目もプラセボ)と比較して認知を司る部位での血流量が有意に増加した。プラセボ効果発現における認知機能の活性化が確認できた。一方で過去に主観的に眠気抑制効果を経験している被験者にカフェインの効果が大きく影響された。5HTT 遺伝子多型は S/S 型が 22 例、S/L 型が 17 例、L/L 型が 3 例であった。SSS においては、L/L 型が S/S 型や S/L と比較して有意に眠気が改善した(プラセボ服用で $P < 0.05$ 、プラセボ群では $P < 0.01$)。NIRS については、L/L 型が S/S 型や S/L と比較して有意に 46 野左右における脳活動が活性化した。プラセボ群の L/L 型において、46 野右で S/S 群に対し $P < 0.001$ 、S/L 群に対し $P < 0.01$ であった。46 野左で S/S 群に対し $P < 0.01$ 、S/L 群に対し $P < 0.05$ であった。L/L 型がプラセボ効果を受けやすいことが示唆された。

(2) カウンセリング無群とカウンセリング有群を比較した。MFI-20 では全般的疲労感でカウンセリング有群が有意に改善した($P < 0.001$)。不安度は改善傾向が示された。NIRS において、前頭前野の認知機能に相当する 46 野左右でカウンセリング有群が有意に活性化を認めた(46 野左で $P < 0.05$ 、右で $P < 0.001$)。5HTT 遺伝子多型は S/S 型が 26 例、S/L 型が 10 例、L/L 型が 3 例であった。5-HTT 遺伝子多型では、S/L 群と L/L 群が S/S 群に比べて 46 野左において有意に活性化した($P < 0.001$)。ドリンク剤とカウンセリングの併用で精神的疲労感が改善した。また L/L 型を持つ被験者で脳活性化度が有意に高値を示した。薬剤の治療効果に影響を与える因子として服薬カウンセリングが重要であることが証明された。カウンセリングによる認知機能活性の個人差に遺伝子多型が関与することが示唆された。

(3) 睡眠薬におけるプラセボ効果は薬剤間で差が見られなかった。ラメルテオンにおけるプラセボ効果は主観的指標より客観的指標で大きいことがわかった。日本人と非日本人間ではほとんど差

がなかった。単盲検プラセボ導入期間の設定は、プラセボ効果の影響を小さくし、治験において有効であることが確認された。睡眠薬に限らず、これまで検証の及ばない薬効群についてプラセボ効果の違いを明らかにすることは意義が大きいと考えた。

引用文献

Anderson ED, Bell AT, Auh E. Polymorphisms in the 5-HTTLPR gene mediate storage capacity of visual working memory. *J Cog Neurose*, 24:1069-1076, 2012.

Isawa M, Shimizu A, Miyashita E, et al. Influence of counseling intervention on the effectiveness of a revitalizing medicinal product in healthy volunteers, Using a brain monitoring system. *Jpn Pharm Health Care Sci*. 40:558-556, 2014.

Furmark T, Apple L, Henningsson S et al. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci*. 28:13066-13074, 2008.

Chiano YJ, Blizinsky DK. Culture-gene coevolution of individualism-collectivism and the serotonin transporter gene. *Proc R Soc B*. 277:529-537, 2010

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 3 件)

Isawa M, Tashiro R, Naruse C, Yamaguchi Y, Itho H, Nishimura T, Tomi M, Shimada H, Saito H, Mochizuki M, Nakashima E. Effect of serotonin transporter genotype on self-reported efficacy activity changes of brain prefrontal area in response to placebo. *Die Pharmazie*. 73:35-41, 2018. 査読あり.

Isawa M, Koh R, Itho H, Nishimura T, Tomi M, Shimada H, Saito H, Nakashima E. Influence of counseling intervention on the stress-reducing Effect of Bergamot Oil and on the Concentration-Improving Effect of Rosemary Oil in Aromatherapy. *J JPN Cosumet soc*. 40:79-86, 2016. 査読あり.

井澤美苗, 中島恵美. 香りとカウンセリングの併用効果. *Aroma Research*. 17:44-45, 2016. 査読なし.

〔学会発表〕(計 4件)

神成はるか、井澤美苗、早川智久、青森達、望月眞弓.「睡眠薬の」臨床試験におけるプラセボ効果に関する研究.日本薬学会第138年会 2018,3,25-28, 金沢.

Isawa M, Mochizuki M. The relation between placebo effect and serotonin transporter genetic polymorphism - A double-blind clinical trial in healthy adults. 23rd European Association of hospital pharmacists. 2018,3,21-23, Gotheburg, Sweden.

井澤美苗、鎌倉大樹、西村友宏、橋口正行、望月眞弓.日本薬学会第137年会, 2017,3,24-27, 仙台.

生津弘毅、山口有貴、井澤美苗、伊藤博之、信野明美、西村友宏、登美齊俊、中島恵美. Resilienceの個体間変動がカウンセリング効果に及ぼす影響. 日本薬学会第136年会、2016,3,26-29, 横浜.

〔図書〕(計 1件)

井澤美苗 他、ネオメディカル、セルフケアとOTC医薬品、2017,3,13.総ページ数 274 (77-86)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

井澤 美苗 (ISAWA Minae)
慶應義塾大学・薬学部・研究員
研究者番号: 10338006

(2)研究分担者

中島 恵美 (NAKASHIMA Emi)
慶應義塾大学・薬学部・教授
研究者番号: 90115254

酒谷 薫 (SAKATANI Kaoru)
日本大学・工学部・教授
研究者番号: 90244350

望月 眞弓 (MOCHIZUKI Mayumi)
慶應義塾大学・薬学部・教授
研究者番号: 60292679