

平成21年5月28日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18591307  
 研究課題名（和文）パニック障害に対するオーダーメイド薬物治療計画立案のためのゲノム薬理学的研究

研究課題名（英文）Pharmacogenomic research for order-made pharmacotherapeutic treatment planning for panic disorder

研究代表者

下田 和孝（SHIMODA KAZUTAKA）

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号 30196555

研究成果の概要：

パニック障害患者を対象にパロキセチンによる治療を行い、初期治療反応性と、パロキセチン血中濃度、セロトニントランスポータープロモーター領域(5-HTTLPR)遺伝子多型との関連について検討した結果、治療反応性と有意な相関がみられたのはパロキセチン血中濃度と5-HTTLPR 遺伝子多型であり、他の因子とは有意な相関がみられず、パロキセチン血中濃度高値と5-HTTLPR のL型は初期治療反応性を低下させる因子と考えられた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,200,000	0	1,200,000
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	660,000	4,060,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード： 遺伝子、ゲノム、薬物反応性

#### 1. 研究開始当初の背景

今日まで、現在の我が国の生物学的精神医学研究は、そのほとんどが、病因・病態生理の解明をめざしたものであって、治療技術の改善や薬物治療の一定の指針を提供しようとしたものは極めて少ない。それらの研究でも多くは統合失調症、気分障害の研究が大半を占める現状である。一方、欧米ではこういった向精神薬の臨床薬理学的研究は1960年代から盛んに行われ、我が国のレベルは20年近く遅れているといっても過言ではない。これまでのパニ

ック障害の分子生物学的研究は正常対照者とパニック障害患者との間で種々の変異遺伝子の頻度を比較するという研究は多いが、治療効果との関連の解析を試みたものは数少ない。治療効果や副作用との関係の解析を試みたものはあるが、これらはセロトニン神経系以外の神経経路（ノルアドレナリン神経系）に着目したものである。現在のパニック障害治療の第一選択となるのは選択的セロトニン再取り込み阻害薬である。従って、本研究はその合理的の使用法開発のための非常に重要なステップ

になると考えられる。

## 2. 研究の目的

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。このような選択的セロトニン再取り込み阻害薬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、セロトニン再取り込み阻害薬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遺伝子およびセロトニン受容体遺伝子における遺伝子変異を検出し、パニック障害患者各個人の遺伝子型を決定する。次いで、これらの遺伝子型と治療のために選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるパロキセチンを投与された各個人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をめざし、選択的セロトニン再取り込み阻害薬によるパニック障害のオーダーメイド（個別化）治療の確立を目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) サンプル収集

獨協医科大学精神科に外来通院中でパロキセチンを内服しているパニック障害患者（診断はDSM-IV-TR診断基準に準拠）のうち本研究の趣旨・内容について説明の上、書面にて同意が得られた者の中から、①パロキセチンの定常状態血漿中濃度を得るために、投与量が固定され2週間以上経過している場合 ②他の併用薬による臨床効果・副作用に対する影響を除くために、パロキセチン単剤で治療されている患者を対象とし、末梢血を採取する。

### (2) 各遺伝子型の決定

末梢血からDNAを抽出し、パロキセチンの臨床効果や副作用と関連する可能性があるserotonin transporter gene linked polymorphic regions (5-HTTLPR)、serotonin transporter variable number of tandem repeat (VNTR) 遺伝子型、5HT1a・5HT2a・5HT2c受容体遺伝子型をpolymerase chain reaction法にて同定する。なお本研究は獨協医科大学倫理委員会の承認を受けており、また文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行った。

### (3) 臨床効果の判定

パニック患者患者における臨床効果を①パニック発作回数②パニック障害・広場恐怖症評価尺度(Panic and agoraphobia scale observer-rated)、③Manifest Anxiety Scale (MAS)、④Clinical Global Improvement(CGI)の得点の推移によって評価し、血漿中濃度と臨床効果との関連について検討する。また、これらの結果から、上記の各遺伝子の遺伝子型と臨床効果・副作用出現の関係について検討する。また、出現した副作用について出現時点、消失した時点、重症度、結果を記録・評価する。

## 4. 研究成果

平成18年度は、未治療のパニック障害患者38例(DSM-IV-TR)を対象にパロキセチンによる初期治療(10mg×2週間)を行い、初期治療反応性と、パロキセチン血中濃度、セロトニン・トランスポーター・プロモーター領域(5-HTTLPR)遺伝子多型との関連について検討した。重回帰分析により治療反応性に影響を与えている因子の分析を総合的に行ったところ、治療反応性と有意な相関がみられたのはパロキセチン血中濃度と5-HTTLPR 遺伝子多型であり、他の因子とは有意な相関がみられず、パロキセチン血中濃度高値と5-HTTLPR L型は初期治療反応性を低下させる因子と考えられた。

平成19年度ではパニック障害38例を対象としたパロキセチンによる治療反応性を調査した研究結果では、投与2週間後の治療初期においてセロトニン・トランスポータープロモーター領域(5-HTTLPR) 遺伝子多型と症状改善率との間に有意な相関が認められ、mRNAの転写活性が高いL型の保有は治療反応性を低下させる因子と考えられた。また投与4週間後では逆にL型保有者の治療反応性が良い傾向にあった。この結果からL/L型、L/S型はS/S型に比べてSSRI治療に対する感受性が高い(初期治療反応性は低い後期治療反応性は高い)ことが示唆された。この結果は近年の脳PET研究や基礎実験によっても裏付けられている。

平成20年度は症例の蓄積により治療開始4週後のデータが蓄積され、解析を行った結果、S型保有者とL型保有者の治療反応性に有意な差が認められないことが判明した。

## 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 25 件)

<英文原著>

1) Y Saeki, T Watanabe T, M Ueda, A Saito, K Akiyama, Y Inoue, G Hirokane, S Morita, N Yamada, K Shimoda

Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder  
European Journal of Clinical Pharmacology  
Epub ahead of print (March 4, 2009)  
DOI 10.1007/s00228-009-0633-8 (査読有)

2) T Watanabe, M Ueda, Y Saeki, G Hirokane, S Morita, M Okawa, K Akiyama, K Shimoda  
High plasma concentrations of paroxetine impede clinical response in patients with panic disorder  
Therapeutic Drug Monitoring 29:40-44, 2007  
(査読有)

3) M Ueda, G Hirokane, S Morita, M Okawa, T Watanabe, K Akiyama, K Shimoda  
The impact of CYP2D6 genotypes on the plasma concentration of paroxetine in Japanese psychiatric patients. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry 30:486-91, 2006 (査読有)

4) A Saito, Y Fujikura-Ouchi, A Kuramasu, K Shimoda, K Akiyama, H Matsuoka, C Ito  
Association study of putative promoter polymorphisms in the neuroplastin gene and schizophrenia Neuroscience Letter 411:168-73, 2006 (査読有)

<症例報告>

1) 渡邊 崇、大曾根 彰、秋山一文、下田和孝  
多剤併用からolanzapineに変更後、clonazepamの追加で遅発性ジストニアが改善した1例  
臨床精神薬理 11:1337-1342, 2008. (査読有)

2) 渡邊 崇、上田幹人、鮎瀬 武、石黒 慎、佐伯吉規、下田和孝  
パニック発作を呈した甲状腺機能低下症の1例  
精神科治療学 23:1013-1017, 2008 (査読有)

3) 渡邊 崇、大曾根 彰、秋山一文、下田和孝  
Quetiapineへの置換とfluvoxamineの減量により遅発性ジストニアが改善した1例

臨床精神薬理 11:2311-2316, 2008 (査読有)

4) 室井 秀太、石黒 慎、下田 和孝、秋山一文  
Zonisamideにより精神病症状を呈したてんかんの一例  
栃木精神医学 27: 37-41, 2007 (査読有)

5) 渡邊 崇、西垣志帆、室井秀太、星山栄成、平田幸一、下田和孝、秋山一文  
幻覚、妄想に対してクエチアピンが奏功したパーキンソン病の1例  
東京精神医学会誌 24:1-5, 2006 (査読有)

<総説>

1) 佐伯吉規、下田和孝  
抗真菌薬と向精神薬併用における注意点～抗真菌薬のcytochrome P450 阻害作用という観点から～  
精神科治療学 (印刷中) (査読無)

2) 大曾根 彰、下田和孝  
精神科の薬物治療アルゴリズム、こころの科学 143: 91-97, 2009 (査読無)

3) 上田幹人、尾関祐二、下田和孝  
改めてうつ病中核群を問うー生物学的な見地からー  
精神科治療学 24: 81-84, 2009 (査読無)

4) 石川高明、小杉真一、下田和孝  
気分障害(うつ病・躁うつ病) 「薬局」(南山堂) 2009年3月増刊号 病気と薬パーフェクトbook 861-866, 2009 (査読無)

5) 藤井久彌子、下田和孝  
高齢者の薬物療法の問題点 精神科領域疾患臨床薬理 39: 18-24, 2008 (査読無)

6) 石川高明、小杉真一、下田和孝  
気分障害(うつ病・躁うつ病) 「薬局」(南山堂) 2008年3月増刊号 病気と薬パーフェクトbook 865-870, 2008 (査読無)

7) 渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、下田和孝  
不安障害のオーダーメイド薬物療法の可能性 - パニック障害を中心に -  
精神神経学雑誌 110:633-638, 2008 (査読無)

8) 藤井久彌子、下田和孝  
軽症うつ病の薬物療法 プライマリ診療の留意点

Clinical Magazine 469(2008年11号): 30-34,  
2008 (査読無)

9) 藤井久彌子、下田和孝

うつ病の薬物療法

Mebio 24:30-37, 2007 (査読無)

10) 室井秀太、下田和孝

新規抗うつ薬のうつ病以外への臨床適応

Mebio 24:93-99, 2007 (査読無)

11) 佐伯吉規、濱口眞輔、下田和孝

修正電気けいれん療法

Mebio 24:39-50, 2007 (査読無)

12) 萩野谷真人、佐伯吉規、下田和孝

新しい抗うつ薬の薬理学

総合臨床 56: 2758-2760, 2007 (査読無)

13) 鮎瀬 武、下田和孝

I-7-3「持続勃起症」精神科治療学 22 巻増  
刊号「抗精神病薬の副作用：予防・早期発見・  
治療ガイドライン」、142-143, 2007 (査読  
無)

14) 大曾根 彰、下田和孝

抗精神病薬の副作用 -糖代謝異常を中心に-  
臨床薬理 38: 409-411, 2007. (査読無)

15) 佐伯吉規、下田和孝

がん患者の心理的ケア (サイコオンコロジ  
ー) について

獨協医学会雑誌 33:213-217, 2006 (査読無)

16) 上田幹人、下田和孝

特集/ベンゾジアゼピン系薬物の功罪

6. ベンゾジアゼピンの奇異反応

臨床精神医学 35:1663-1666, 2006 (査読無)

[学会発表] (計 20 件)

<国際学会発表>

1) T Ayugase, S Ishiguro, T Watanabe, M Ueda,  
Y Saeki, G Hirokane, S Morita, N Yamada, K  
Akiyama, K Shimoda.

A research of clinical factors which influence the  
initial therapeutic response of paroxetine in  
patients with panic disorder.

21<sup>st</sup> annual meeting of European College of  
Neuropsychopharmacology August

30-September 3, 2008, Barcelona, Spain,

2) M. Ueda, T. Watanabe, Y. Saeki, S. Ishiguro, T.  
Ayugase, G. Hirokane, S. Morita, N. Yamada, K.

Akiyama, Y. Toyohira, N. Yanagihara, K.

Shimoda

Effects of CYP2D6 polymorphism on paroxetine  
concentration and inhibition of serotonin uptake  
in panic disorder patients treated with paroxetine.

2008 International Conference on

Pharmacogenomics. A Joint Conference with the

14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Pacific Rim

Association of Clinical Pharmacogenetics April

9-12, 2008, Busan, Korea,

3) T. Watanabe, M. Ueda, T. Ayugase, S. Ishiguro,  
Y. Saeki, K. Shimoda

A research of clinical factors which influence the  
initial therapeutic response of paroxetine in  
patients with panic disorder.

2008 International Conference on

Pharmacogenomics. A Joint Conference with the

14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Pacific Rim

Association of Clinical Pharmacogenetics, April

9-12, 2008, Busan, Korea

4) Y Saeki, T Watanabe, M Ueda, G Hirokane, S  
Morita, M Okawa, K Akiyama, K Shimoda

An investigation of clinical factors which  
influence the initial therapeutic effect of

paroxetine in patients with panic disorder

20<sup>th</sup> annual meeting of European College of

Neuropsychopharmacology, October 13-17, 2007,  
Vienna, Austria

<国内学会発表>

1) 上田幹人、渡邊 崇、佐伯吉規、石黒 慎、  
鮎瀬 武、広兼元太、森田幸代、山田尚登、  
斉藤 淳、秋山一文、下田和孝

パニック障害患者のparoxetine治療における  
ノンアドヒアランスとセロトニントランス  
ポーター遺伝子多型について

第29回日本臨床薬理学会、2008年12月4日-6  
日、東京

2) 大栗有美子、佐伯吉規、石川里子、下田和  
孝

セルトラリン投与によりStevens-Johnson症候  
群が惹起された症例

日本臨床薬理学会、2008年12月4日-6日、東京

3) 鮎瀬 武、石黒 慎、渡邊 崇、上田幹人、  
佐伯吉規、廣兼元太、森田幸代、山田尚登、  
秋山一文、下田和孝

パニック障害患者のparoxetine(PAX)の初期治  
療反応性:PAX血中濃度、5HTTLPR遺伝子型、  
治療前血中TSH値の影響

第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年会、2008年10月1日-3日、東京

4) 上田幹人、渡邊 崇、佐伯吉規、廣兼元太、森田幸代、山田尚登、大川匡子、秋山一文、豊平由美子、柳原延章、下田和孝  
Paroxetine血中濃度とserotonin transporter、noradrenaline transporter阻害効果の関係について 第28回日本臨床薬理学会、2007年11月28日-12月1日、宇都宮

5) 上田幹人、渡邊 崇、佐伯吉規、廣兼元太、森田幸代、山田尚登、大川匡子、秋山一文、豊平由美子、柳原延章、下田和孝  
Paroxetine血中濃度とserotonin transporter阻害の関係について 第17回日本臨床精神神経薬理学会、2007年10月3日-5日、大阪

6) 渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、下田和孝  
パニック発作を呈した潜在性甲状腺機能低下症の1例  
第3回栃木県・不安・抑うつフォーラム、2007年9月27日、小山

7) 佐伯吉規、上田幹人、渡邊 崇、秋山一文、下田和孝  
Proxetine血中濃度の高値により意識障害を呈した乳がん全身転移患者の一例  
第19回日本総合病院精神医学会、2006年12月1日-2日、宇都宮

8) 渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、秋山一文、下田和孝  
パニック障害に対するparoxetineの初期治療反応性に影響を与える因子の検討  
第55回栃木県精神医学会、2006年11月18日、宇都宮

9) 上田幹人、渡邊 崇、佐伯吉規、廣兼元太、森田幸代、大川匡子、秋山一文、下田和孝  
パニック障害のパロキセチンによる治療反応性とパロキセチン血中濃度、5HTT gene-linked polymorphism region(5HTTLPR)遺伝子型との関連  
第16回日本臨床精神神経薬理学会、2006年10月25日-27日、北九州市

10) 佐伯吉規、上田幹人、渡邊 崇、秋山一文、下田和孝  
paroxetine血中濃度の高値により意識障害を

呈した悪性腫瘍末期患者の一例  
第16回日本臨床精神神経薬理学会、2006年10月25日-27日、北九州市

11) パニック障害に対するパロキセチンの治療反応性に関する薬物動態学的及び薬理遺伝学的検討  
渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、秋山一文、下田和孝  
第54回栃木県精神医学会、宇都宮、2006年2月4日

<シンポジウム>

1) 渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、下田和孝  
-オーダーメイド精神科薬物療法をめざして-  
不安障害のオーダーメイド薬物療法の可能性 - パニック障害を中心に -  
第104回日本精神神経学会学術総会、2008年5月29日-31日、東京

2) K Shimoda, T Watanabe, M Ueda, Y Saeki, T Ayugase, S Ishiguro  
Pharmacogenetics of psychotropics : the impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics of neuroleptics, tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors  
XIII Pacific Rim College of Psychiatrists, October 30-November 2, 2008, Tokyo, Japan

3) K. Shimoda  
Pharmacogenetic research in psychiatry: The relevance to therapeutic effects of psychotropics in schizophrenia, mood disorder and panic disorder  
2006 Joint Symposium of Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics & Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, November 11, 2006, Jeju, Korea.

4) 下田和孝  
シンポジウム「抗うつ薬は自殺を増す可能性はないか」  
「選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は自殺の危険性を増加させるのか?」  
第16回日本臨床精神神経薬理学会、2006年10月25日-27日、北九州

5) K Shimoda  
Pharmacogenetics of neuroleptics and antidepressants: relevance to their pharmacokinetics and therapeutic effects.

XXV Collegium Internationale  
Neuropsychopharmacologicum , July 9-13, 2006,  
Chicago, USA

〔図書〕(計 13 件)

< 図書 (分担執筆) >

1) 大曾根 彰、下田和孝

精神神経治療薬

医学生必須医薬品、医学書院 (印刷中)

2) 渡邊 崇、下田和孝

アルツハイマー病の病因と治療薬、その他の  
抗認知症薬

臨床薬理学 (中谷晴昭、越前宏敏、大橋京一  
編)、朝倉書店 (印刷中)

3) 室井秀太、下田和孝

抗うつ薬と抗躁薬の薬理作用と臨床応用

臨床薬理学 (中谷晴昭、越前宏敏、大橋京一  
編)、朝倉書店 (印刷中)

4) 上田幹人、下田和孝

抗精神病薬の薬理作用と臨床応用

臨床薬理学 (中谷晴昭、越前宏敏、大橋京一  
編)、朝倉書店 (印刷中)

5) 秋山一文、小杉真一、下田和孝

中枢神経薬理 ①抗不安薬、睡眠薬、アルコ  
ールの薬理作用・臨床応用

臨床薬理学 (中谷晴昭、越前宏敏、大橋京一  
編)、朝倉書店 (印刷中)

6) 下田和孝

第 3 章 臨床試験実施のプロセス 第 2 4

節 精神科領域の臨床試験の留意点

創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テ  
キストブック pp228-pp231 メディカル  
パブリケーションズ、

2009

7) 森田幸代、下田和孝

疼痛以外の症状の緩和ケアの実際 精神的ケ  
ア 不安/不眠/抑うつ

がん緩和ケア 必携ベッドサイドで役立つ癌  
緩和ケアマニュアル (編 東原正明) 振興  
医学出版社、pp101-pp108、2008

8) 下田和孝

認知症 (痴呆)

CRC テキストブック 第 2 版 医学書院  
pp324-pp326、2007

9) 下田和孝

精神疾患

CRC テキストブック 第 2 版 医学書院  
pp328-pp330、2007

10) そこが知りたい 薬物療法 Q & A (編  
染矢俊幸、下田和孝、渡部雄一郎)、星和書  
店、2006、総頁数 366 ページ

11) 青木治亮、下田和孝、大川匡子

睡眠覚醒リズム障害に対する高照度光療法  
122-123

睡眠障害診療のコツと落とし穴 (編集: 上島  
国利)、中山書店、2006

12) 秋山一文、小杉真一、室井秀太、下田和  
孝 抗精神病薬による遅発性錐体外路症状  
治療のアルゴリズム. 統合失調症の治療手順  
—薬物療法のアルゴリズム-改訂版 (精神  
科薬物療法研究会編)、医学書院、pp73-pp93,  
2006.

13) 渡邊 崇、下田和孝

臨床精神薬理学テキストブック (日本臨床精  
神神経薬理学会編) 薬物有害反応  
星和書店 pp99-pp109、2006

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下田 和孝 (SHIMODA KAZUTAKA)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号 30196555

(2) 研究分担者

佐伯 吉規 (SAEKI YOSHINORI)

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号 20406177

室井 秀太 (MUROI HIDETA)

獨協医科大学・医学部・助手

研究者番号 90383009

(3) 連携研究者

なし