

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2010
課題番号：19591366
研究課題名（和文） 遺伝学および生物学的指標を用いたうつ病性障害の治療アルゴリズムの策定
研究課題名（英文） Development of treatment algorithm for depressive disorders using genetic and biological markers
研究代表者
近藤毅（KONDO TSUYOSHI）
国立大学法人琉球大学・医学部・教授
研究者番号：40215455

研究代表者の専門分野：精神神経薬理学
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：うつ病性障害，気質性格因子，遺伝多型，抗うつ薬，気分安定薬，自殺関連事象

1. 研究計画の概要

うつ病性障害に対する効率的な個別化治療を行う上での遺伝学および生物学的な客観的指標を提供し、最終的に治療論からのうつ病性障害亜型の再分類に寄与することを目的とする。具体的には、病前気質人格、病態学的因子や受容体遺伝子多型の治療予測指標としての応用可能性を検討する。

(1) 未治療または治療中断のうつ病患者を対象に、抗うつ薬の治療反応への影響因子として、病前気質人格、うつ病の病態および受容体遺伝多型との関連を検討する。

(2) 複数の抗うつ薬治療に反応不良の治療抵抗性うつ病に対する気分安定薬の反応性に関する客観的指標を検討する。

(3) 有害事象として抗うつ薬治療時に最も留意すべき自殺関連事象について、治療前危険因子の検索を行うとともにリスク判別法を開発する。

2. 研究の進捗状況

(1) 未治療・治療中断うつ病患者における抗うつ薬の治療反応性に関する客観的指標の確立に向けた研究については、研究機関が地域連携の中で二次医療の役割を主に担う点が影響し、研究期間中の目標症例 80 例には至らず、20 例弱に留まっており、受容体遺伝多型の解析はさらなる症例蓄積を待つ段階にある。このため、受容体遺伝多型の臨床応用については、すでにサンプル蓄積のある他精神疾患の患者を対象に抗精神病薬の治療反応性との関連を解析し、複数の遺伝多型の組み合わせが予測精度向上に寄与する点について論文化することで、今後のうつ病患者への応用シミュレーションを行っている。

(2) 治療抵抗性うつ病の気分安定薬の反応性に関する客観的指標の確立に向けた研究については、前述した研究機関の役割特性上、難治例が集積しやすく、対象は介入進行中の患者を含めて現時点で 40 名に達している。特に、気分安定薬による強化療法の治療反応性に関するうつ病の病態学的因子の関与については、概括的な結論を得る段階に近付いており、結果の投稿準備を進めている。

(3) 抗うつ薬治療時の自殺関連事象のリスクの評価および予測に関する研究については、研究機関が思春期専門外来を開設している特性を生かし、抗うつ薬治療時の自殺関連事象に最も鋭敏な層と考えられる 10 代患者を対象に、治療前危険因子の同定とリスク判別法の妥当性について、43 例で中間解析を行った結果を論文化した。その後の症例追加により最終対象は 70 例に達しており、今後は多変量解析を含めたより精度の高い解析を行い、再現性確認と予測精度の向上を図る予定である。

3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している
(理由)

抗うつ薬の反応性を検討する対象となる未治療・治療中断うつ病患者の集積が遅れた点は予想外であったが、一方において、気分安定薬の強化療法の対象となる治療抵抗性うつ病症例や自殺関連事象のリスク評価・予測の対象となる思春期症例は予想を上回るペースで集積されている。また、各研究項目に関連した研究報告の投稿準備や論文化も満遍なく進んでおり、全体としてはおおむね順調に進展しているといえる。

4. 今後の研究の推進方策

- (1) 症例集積のため切り替え例の組み入れを導入する。現存するサンプルは本年度中に遺伝学的解析を行い、結果の中間総括を行い、予備的研究としての結果を報告する。
- (2) 難治例の集積を継続するとともに、生物学的指標との関連についても検討に加える。
- (3) 思春期症例は対象を拡大した多変量解析を行い、自殺関連事象との関連を検討する。

5. 代表的な研究成果

(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 8 件)

- ① Nagai G, Ono S, Yasui-Furukori N, Nakamura A, Mihara K, Kondo T. Formulations of valproate alter valproate metabolism: a single oral dose kinetic study. *Therapeutic Drug Monitoring*, 31, 592-596, 2009 (査読有) .
- ② Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Suzuki T, Kondo T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between carbamazepine and aripiprazole in patients with schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring*, 31, 575-578, 2009 (査読有) .
- ③ 近藤毅. 難治性うつ病への対応 - 診断と評価から治療を考える -. *臨床精神薬理*, 12, 811-818, 2009 (査読無) .
- ④ 近藤毅. 抗うつ薬治療中の思春期症例における自殺関連事象について. *日本小児心身医学雑誌*, 18, 74-79, 2009 (査読無) .
- ⑤ 近藤毅. 薬理遺伝と相互作用の知識をどう使うか. *精神医学*, 50, 422-430, 2008 (査読無) .
- ⑥ Sakumoto N, Kondo T, Mihara K, Suzuki A, Yasui-Furukori N. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms predict well the response to dopamine antagonists at therapeutic dosages in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clinical Neuroscience*, 61, 174-180, 2007 (査読有) .

- ⑦ 近藤毅. 双極性障害の薬物療法 - 混合エピソードに対する薬物療法 -. *臨床精神薬理*, 10, 2195-2201, 2007 (査読無) .
- ⑧ 三原一雄, 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 近藤毅. 薬物相互作用. *臨床精神医学*, 36, 48-53, 2007 (査読無) .

[学会発表] (計 4 件)

- ① Kagawa S, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Nakamura A, Mihara K, Kondo T. Lamotrigine augmentation in the treatment of refractory depression. The 1st meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology, November 13th 2009, Kyoto.
- ② Suzuki T, Mihara K, Nagai G, Nakamura A, Nemoto K, Kagawa S, Uno T, Kondo T. Effects of CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole in Japanese patients with schizophrenia. The 1st meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology, November 13th 2009, Kyoto.
- ③ Nemoto, K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Mihara K, Kondo T. Effects of paroxetine on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole in schizophrenic patients. The 1st meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology. November 14th 2009, Kyoto.
- ④ 近藤毅. 抗うつ薬治療中の思春期症例における自殺関連事象について. 第26回日本小児心身医学会, 2009年10月17日, 沖縄.

[図書] (計 1 件)

- ① 近藤毅. 双極性障害の治療. *臨床精神薬理学テキスト 改訂第2版*, (編集) 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会, pp331-339, 2008.

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
なし
- 取得状況 (計 0 件)
なし

[その他]

なし