

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 1 日現在

機関番号：23803
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2011～2012
課題番号：23790191
研究課題名（和文） 精神疾患の薬物治療を手助けする遺伝的マーカーの探索と臨床応用
研究課題名（英文） Identification and clinical application of genetic markers for effective drug therapy of psychiatric disorders.
研究代表者 井上 和幸 (INOUE KAZUYUKI) 静岡県立大学・薬学部・講師 研究者番号：90514589

研究成果の概要（和文）：

うつ病脆弱性や抗うつ薬応答性には遺伝的要因が指摘され、様々な因子が複雑に関与していると示唆されている。うつ病脆弱性と抗うつ薬応答性に関わる遺伝的要因を総合的に検討することでより患者に適した個別化医療を提供することが可能となる。本研究では、うつ病患者、および健常人から提供された検体を用いて脆弱性や応答性に関わる遺伝的因子について検討した。本研究で得られた知見はさらなる研究を行う上で有益であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

It has been suggested that susceptibility to major depression and responses to antidepressants are genetically inherited traits, but are subject to a complex combination of factors. Comprehensive investigations of genetic factors that influence these traits may lead to favorable individualized treatments for patients. In this study, the association between genetic factors and susceptibility to major depression and/or responses to antidepressants was investigated using samples from patients with depression and healthy volunteers. The resulting data may be helpful in further investigations.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：抗うつ薬、応答性、遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

自殺は大きな社会問題であり、その多くは自殺企図前にうつ病を含む精神疾患に罹患していることが多いことから、精神疾患が重症化する前に精神療法、薬物療法を含めた最適な治療を早期に行うことが必要である。うつ病の診断や抗うつ薬の効果は、DSM-IVによる診断、HAM-D や MADRAS の評価尺度の継時的変化による効果判定に代表される医師の間診に

よるところが主であり、臨床検査値などのバイオマーカーが乏しい。医師の間診に加えて、うつ病の診断や抗うつ薬の効果判定が可能となるバイオマーカーが発見されれば、統合的に判断することにより、診断・効果判定において正確性が増し、临床上、有用となる。精神疾患の脆弱性・治療薬応答性は遺伝的要因の関与が示唆されており、これまでの研究でうつ病は一つの脆弱因子ではなく、様々な因

子が複雑に関わることで発症すると示唆されている。つまりうつ病は、様々な脆弱経路で発症する疾病群と考えられる。一方、抗うつ薬応答性にも遺伝的要因が示唆され、その治療薬の作用部位や薬物代謝酵素など広く検討されているが、対象は様々な脆弱因子からなる患者群を一つの母集団とすることで検討されている。このことから、疾患脆弱性を視野に入れて治療薬応答性と遺伝的要因を検討することにより、より患者に適した個別化医療を実現することが可能となる。

2. 研究の目的

うつ病脆弱性、および抗うつ薬応答性には遺伝的要因の関与が示唆され、これまで多くの検討がなされてきた。しかしながら、抗うつ薬応答性の遺伝的因子との関連についての検討は、その対象が様々な脆弱因子を持つ母集団であるため、疾患脆弱性と抗うつ薬応答性を総合的に検討することで、より患者に見合った個別化医療を提供することが可能となる。また、抗うつ薬応答性の検討には、HAM-D や MADRAS などの評価尺度の経時的変化により、効果判定をすることが多いが、スコアの改善が認められない症例においても、併用薬の追加などにより、薬剤を継続することがあり、実臨床とは必ずしも合っていない。そこで、本研究では、うつ病脆弱性、および抗うつ薬応答性に関わる遺伝的因子を総合的に検討し、得られた知見を臨床にフィードバックすることを目的として検討した。なお、抗うつ薬の効果判定は、効果不十分により他剤に変更された場合をその薬剤に対する非応答群とした。

また、本研究を進めるにあたって、抗うつ薬単剤による治療がなされている患者が少ないことが明らかとなった。現状のうつ病の薬物治療では、抗うつ薬が単剤で使用されるのは、全体の 74%であり、残りは 2 剤以上で治療されており、加えて、うつ病患者では、抗うつ薬の他に、抗不安薬や睡眠薬が併用され、その割合は、実に全体の 73%と非常に多いとの報告がある。これら抗不安薬や睡眠薬もうつ症状の改善に寄与することから、抗不安薬や睡眠薬による影響も併せて検討する必要がある。さらに、治療薬に応答性を示す患者に

においても、その維持期の服用量（維持量）は患者個々によって異なる。図に示すように、うつ病の治療期間は主に 1) 急性期（6-12 週間：治療してから症状が改善し安定するまで）、2) 継続期（4-9 か月：寛解状態が安定して続き、回復するまで）、3) 維持期（6 か月以上：うつ病の再発を予防するため服用を継続）に分けられる。抗うつ薬の服用量は、初期を少量より開始し、効果が得られる維持量まで十分に増量し、十分な期間服用することが重要であり、この維持期の服用量や期間が十分でないと、再発しやすくなる。維持量は患者個々によって異なるため、その設定には苦慮することから、維持量に関わる遺伝的因子について、検討することとした。併用される抗不安薬や睡眠薬は様々であり、統一された指標を用いて検討する必要があるため、抗うつ薬と抗不安薬・睡眠薬の等価換算であるイミプラミン換算、ジアゼパム換算を用いて検討した。本研究期間では、うつ病患者 71 名のうち解析が終了した 50 名について報告する。

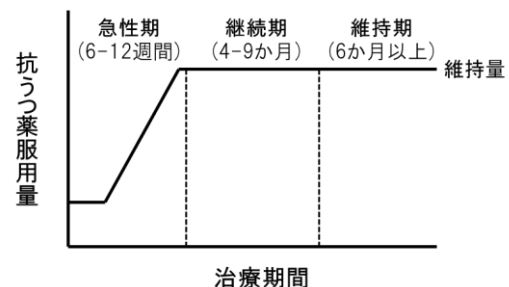


図 うつ病治療における抗うつ薬服用量経時的変化

3. 研究の方法

(1) 検体の収集

静岡県立総合病院総合診療科に通院中で抗うつ薬（SSRI, SNRI, NaSSA）の服用経験のある大うつ病性障害・気分障害と診断された患者、および健常人ボランティアを本研究の対象とした。本研究は関係機関（静岡県立大学、および静岡県立総合病院）の倫理委員会において審議され、承認のもと実施した。研究プロトコールについて書かれた文書を用いて、口頭により説明した後、署名による同意を得たうつ病患者、および健常人ボランティアを

エントリーした。遺伝子多型解析は口腔粘膜細胞、または末梢血リンパ球より抽出したゲノムDNAを用いた。また、抗うつ薬を含む患者情報は診療録等から収集した。

(2) 対象遺伝子多型

本研究では、うつ病脆弱性、および抗うつ薬応答性に関わることが示唆されているタンパク（①抗うつ薬の作用部位に関わるもの、②抗うつ薬の動態に関わるもの、③シナプス可塑性や神経伝達放出に関わるもの）を対象として、各タンパクの活性変動に関わることが知られている以下の遺伝子多型を解析した。解析方法については、PCR-RFLP法やアレル特異的PCR法、ダイレクトシーケンス法などを用いた。

- ① 抗うつ薬の作用部位に関わるもの
セロトニントランスポーター (5HTTLPR, rs25531)、ノルアドレナリントランスポーター (NAT -182T>C)
- ② 抗うつ薬の動態に関わるもの
チトクローム P450 (CYP2C19 *2, *3, CYP2D6 *5, *10)
- ③ シナプス可塑性や神経伝達物質放出に関わるもの
脳由来神経栄養因子 (BDNF 196G>A)
cAMP responsive element binding protein 1 (CREB1 rs4675690),
Piccolo (PCLO rs2522833)

(3) うつ病脆弱性、および抗うつ薬応答性と遺伝子多型との検討

うつ病脆弱性に関わる遺伝的因子については、(2)の各遺伝子多型について健常人とうつ病患者の遺伝子型分布、およびアレル頻度分布の比較により探索を行った。また、抗うつ薬応答性に関わる遺伝的因子については、各患者の診療録等から、効果不十分により服薬が中止された薬剤、および副作用により服薬が中止された薬剤に関わる情報を収集し、各抗うつ薬と(2)の遺伝子多型との関連について検討を行った。

(4) 維持服用量の比較

患者個々において、薬剤（抗うつ薬・抗不安薬・睡眠薬）服用歴を診療録等から収集し、各抗うつ薬の維持量、また抗うつ薬を2剤以上服用している患者も考慮して、維持期のイミプラミン換算値（表）を算出し、維持量・維持期のイミプラミン換算値ともに各遺伝的因子との関連について検討した。その際、併せて算出したジアゼパム換算値（表）を用いて、抗不安薬や睡眠薬による影響も検討を行った。

表 抗うつ薬等価換算（イミプラミン換算値 mg）

一般名	イミプラミン換算値	一般名	イミプラミン換算値
イミプラミン	150	パロキセチン	40
アミトリプチリン	150	セルトラリン	100
トラゾドン	300	ミルナシブラン	100
スルピリド	300	デュロキセチン	60
フルボキサミン	150	ミルタザピン	30

稲田中、稲垣俊也：臨床精神薬理 9(7): 1443-447 (2006)を改変し、一部追加

表 抗不安薬、睡眠薬等価換算（ジアゼパム換算値 mg）

一般名	ジアゼパム換算値	一般名	ジアゼパム換算値
エチゾラム	1.5	ゾルピデム	10.0
クロチアゼパム	10	ゾピクロン	7.5
アルプラゾラム	0.8	プロチゾラム	0.25
フルジアゼパム	0.5	フルニトラゼパム	1
ジアゼパム	5	エスタゾラム	2
クロナゼパム	0.25	ニトラゼパム	5
		クアゼパム	15

稲田中、稲垣俊也：臨床精神薬理 9(7): 1443-447 (2006)を改変し、一部追加

4. 研究成果

(1) うつ病脆弱性に関わる遺伝子多型の検討

うつ病患者71名と健常人ボランティア267名を対象として、各遺伝子多型について遺伝子型分布、およびアレル頻度について比較検討したところ、NAT -182T>C 遺伝子多型において、変異型頻度がうつ病患者と比較して、健常人において高い傾向がみられた。これまでの我々の違う母集団による検討においても、変異型頻度がうつ病患者と比べて、健常人で有意に高く、本研究でも同じ傾向が得られたことから、日本人においてはNAT -182T>Cがうつ病脆弱性に関わっている可能性が示唆された。また、5HTT活性において、低活性型頻度が健常人に比較してうつ病患者において高い傾向がみられた。欧米人では、5HTT低活性

型を有する群では、ストレスによりうつ病が発症しやすいとの報告があり、本研究の結果から、日本人においても欧米人と同じ傾向がみられた。

(2) 抗うつ薬応答性、副作用に関わる遺伝子多型の検討

うつ病患者 71 名を対象として、各患者の診療録等から、効果不十分により抗うつ薬の服用が中止された患者は 14 名 (19.7%) であった。14 名の中止された薬剤数の内訳は、1 剤が 10 名、2 剤が 3 名、4 剤が 1 名であった。中止薬剤ではミルナシプランが 7 名と最も多く、続いてセルトラリンが 6 名であった。中止された薬剤と遺伝子多型との関連について検討したところ、BDNF および CREB1 遺伝子多型において、セルトラリンの服薬が中止された患者 6 名全てで CREB1 遺伝子型が変異型であり、さらにこの患者 6 名では BDNF 遺伝子多型の変異アレル頻度 (0.667) がうつ病患者全体 (0.514) に比べて高かった。このことから、BDNF 遺伝子多型、および CREB1 遺伝子多型がセルトラリンの応答性に関わっている可能性が示唆された。一方、副作用により中止された抗うつ薬と遺伝子多型との関連については、デュロキセチンの中止が 2 例あり、その中止 2 例全てが CYP2D6 の遺伝子多型において、日本人では頻度が少ないとされている CYP2D6*5 アレルを有していた。患者全体では、CYP2D6*5 アレルを有する患者は 3 名であり、そのうち 2 名が CYP2D6 により代謝を受けるデュロキセチンを服用していた。残りの 1 名は CYP2D6 により代謝を受ける抗うつ薬は服用していなかった。デュロキセチンは CYP2D6 以外に CYP1A2 により代謝を受けることが知られている。デュロキセチンの代謝への寄与は CYP2D6 より CYP1A2 の方が大きい。本研究の結果により、CYP2D6 低活性型を有する患者では、デュロキセチンによる副作用が起こりやすい可能性が示唆された。CYP1A2 との関連については検討しておらず、今後検討を行っていききたい。

(3) 抗うつ薬維持服用量に関わる遺伝子多型の検討

うつ病患者 50 名を対象として診療録等から、抗うつ薬の維持服用量に関する情報を収

集し、維持服用量と各遺伝子多型との関連について検討したところ、5HTTLPR 遺伝子多型において SS 型を有する群において、SL 型と LL 型を併せた群と比較して維持服用量が多い傾向であった。一方、ジアゼパム換算値においては違いがなかったことから、5HTTLPR 遺伝子多型が、抗うつ薬の維持量設定に関連している可能性が示唆された。今後さらに症例を増やして検討を行っていききたい。

本研究では、うつ病患者 71 名と健常人ボランティア 267 名を対象として、うつ病脆弱性、抗うつ薬応答性、抗うつ薬維持服用量に関わる遺伝子多型について検討した。うつ病脆弱性においては、NAT 遺伝子多型、および 5HTT 活性、セルトラリン応答性においては、BDNF 遺伝子多型、および CREB1 遺伝子多型、デュロキセチン副作用発症においては、CYP2D6 遺伝子多型、抗うつ薬維持服用量においては、5HTTLPR 遺伝子多型がそれぞれ関連している可能性が示唆されたが、症例数が少なく、今後さらに症例数を増やし、他の遺伝子多型を加えながら検討を行っていききたい。本研究で得られた知見はさらなる研究を行う上で有益であると考えられ、さらに研究を進展させていききたい。

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 1 件)

- (1) Inoue K, Ando N, Suzuki E, Hayashi H, Tsuji D, Itoh K. Genotype distributions and allele frequencies of possible major depressive disorder-associated single nucleotide polymorphisms, cyclic adenosine monophosphate response element binding protein 1 rs4675690 and Piccolo rs2522833, in a Japanese population. Biol Pharm Bull. 2012;35(2):265-8. PubMed PMID: 22293360.

[学会発表] (計 9 件)

- (1) 井上和幸、室伏琢磨、長岡 翔、袴田康弘、

- 鈴木晶子、木村 緑、鈴木崇代、辻 大樹、林 秀樹、伊藤邦彦：抗うつ薬の服用中止とBDNFおよびCREB1 遺伝子多型との関連 第23回医療薬学会年会（仙台） 2013年9月21-22日 発表予定
- (2) 井上和幸、室伏琢磨、安藤奈津子、袴田康弘、鈴木晶子、木村 緑、鈴木崇代、辻 大樹、林 秀樹、伊藤邦彦：抗うつ薬服用量と遺伝子多型との関連性の検討 日本薬学会第133年会（横浜） 2013年3月31日
- (3) 井上和幸：精神疾患脆弱性を基にした治療応答性と遺伝的要因の検討 US フォーラム 2012（静岡県立大学学術フォーラム）（静岡） 2012年9月26日
- (4) 室伏琢磨、井上和幸、安藤奈津子、袴田康弘、鈴木晶子、木村 緑、鈴木崇代、辻 大樹、林 秀樹、伊藤邦彦：抗うつ薬服用量におけるセロトニントランスポーター遺伝子多型の影響 第58回日本薬学会東海支部総会・大会（静岡） 2012年7月7日
- (5) 井上和幸・安藤奈津子・室伏琢磨・鈴木絵莉・袴田康弘・木村緑・鈴木崇代・辻大樹・林秀樹・伊藤邦彦：抗うつ薬服用量と遺伝子多型との関連性の検討 日本薬学会132年会、札幌 2012年3月31日
- (6) 安藤奈津子、井上和幸、鈴木絵莉、林 秀樹、辻 大樹、袴田康弘、木村 緑、鈴木崇代、伊藤邦彦：うつ病脆弱性や抗うつ薬の効果に影響する遺伝的因子の検討 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2011、名古屋 2011年11月23日
- (7) 井上和幸：日本人における精神疾患脆弱性に関わる遺伝子多型頻度分布UGフォーラム 2011（静岡県立大学学術フォーラム）（静岡） 2011年9月27日
- (8) 安藤奈津子、井上和幸、鈴木絵莉、林 秀樹、辻 大樹、伊藤邦彦：日本人健常人におけるうつ病脆弱性に関わる遺伝子多型の頻度分布 第57回日本薬学会東海支部大会、名古屋 2011年7月9日
- (9) 安藤奈津子、井上和幸、鈴木絵莉、川村之則、林 秀樹、辻 大樹、伊藤邦彦：うつ脆弱性に関わる遺伝的因子の探索 -日

本人健常人における遺伝子多型頻度分布の検討- 日本薬学会第131年会、静岡 2011年3月29日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 和幸 (KAZUYUKI INOUE)
静岡県立大学・薬学部・講師
研究者番号：90514589

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし