

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07607

研究課題名(和文) 腫瘍壊死因子から見た難治性うつ病性障害の病態解明とその治療戦略について

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology and the treatment strategy of refractory depressive disorder from the viewpoint of tumor necrosis factor

研究代表者

三原 一雄 (Mihara, Kazuo)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・客員研究員

研究者番号：30302029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍壊死因子の低下が主要な作用機序と考えられるラモトリギンを難治性うつ病性障害の治療薬として用い、治療2週目の部分反応性によりその後8週目の難治性うつ病性障害の治療反応性が予測可能であることを示した。また、治療開始2週目のラモトリギン血漿濃度高値がラモトリギンによる皮疹の危険因子であり、4.38  $\mu\text{mol/L}$ がその閾値濃度であることを明らかにした。ラモトリギンの薬物代謝酵素を規定する遺伝子多型の同定によりラモトリギンの至適投与量の設定はできないが、その治療反応性に少なくとも部分的に関与することを報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性うつ病性障害に腫瘍壊死因子を抑制するラモトリギンの投与が有用であり、その臨床反応性が治療開始2週目、4週目といった治療初期の段階で予測が可能であることを示した。また、ラモトリギン代謝酵素の活性を規定する遺伝子多型を同定することで、部分的ではあるが治療開始前に治療反応性を予測する可能性を示した。本研究は難治性うつ病性障害の治療に腫瘍壊死因子低下作用を有する薬物の有用性を示唆するものであり、その合理的治療指針に一定の論拠を与えると考えられる

研究成果の概要(英文)：Lamotrigine, which exerts antidepressive effect mainly by lowering tumor necrosis factor, was used to treat refractory depressive disorder, and it has been shown that a partial response at week 4 can predict subsequent outcome at week 8. In addition, it has been suggested that a high plasma lamotrigine concentration during week 2 is risk factor for lamotrigine-related rash, and a plasma lamotrigine concentration of 4.38  $\mu\text{gmol/L}$  may be a considered a threshold for rash in refractory depressive disorder. Although, the identification of genetic polymorphism metabolizing lamotrigine does not allow the optimal dose of lamotrigine, it can predict at least partially the therapeutic response to lamotrigine in the treatment of refractory depressive disorder

研究分野：臨床精神薬理学

キーワード：難治性うつ病性障害 ラモトリギン 血漿濃度 UGT 遺伝子多型

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

うつ病性障害は人口の約 5%を占める common disease であるが、本邦ではうつ病の有病率の増加に加えその難治化が焦眉の課題であり、臨床現場では操作的診断基準とは別次元の新たな分類・鑑別・対応の設定が迫られている。

我々は気分安定効果を有する lamotrigine(LTG)による強化療法の、3 種類以上の抗うつ薬あるいは気分安定薬に治療抵抗性を示す難治性うつ病性障害に対して、気分障害の下位診断分類に関わらず有効であることを報告した(Kagawa et al, Clin Neuropsychopharmacol Ther, 2010; Ther Drug Monit, 2014)。更に、血漿 LTG 濃度に治療濃度域が存在することを示し(Kagawa et al, Ther Drug Monit, 2014)、治療開始 2 週間目の血漿 LTG 濃度から至適投与量が予測可能であることを明らかにした(Nakamura et al, Ther Drug Monit, 2016)。

気分障害の病態には interleukin-6(IL-6)に代表される炎症性サイトカインおよび brain-derived neurotrophic factor(BDNF)が関与する。抗うつ薬によるうつ病治療では治療開始前の血中のこれらの値が治療反応性を予測するという報告もある。そこで、以前我々は LTG 強化療法を行った難治性うつ病性障害の症例で、治療前後で血中 IL-6 および BDNF 値を検討した。しかし、難治性うつ病性障害では治療反応性の有無に関わらず IL-6 および BDNF 共に変動しなかった(Kagawa et al, Neuropsychobiology, 2017)。この結果は、難治性うつ病性障害の病態は IL-6 および BDNF のみを用いたモデルでは説明できず、LTG 強化療法の治療反応性に関与しないことを示唆している。したがって、難治性うつ病性障害の病態および治療反応性に関して、これら以外の新たな生物学的マーカーの探索が急務となっている。

一方、抗うつ薬によるうつ病治療に治療抵抗性を示す群では、腫瘍壊死因子(Tumor Necrosis factor)- $\alpha$  が持続的に上昇することが Strawbridge ら(2015)のメタ解析によって明らかにされた。興味深いことに、in-vitro の研究で lamotrigine は TNF- $\alpha$  を低下させると報告されている。また、Raison ら(2013)は抗ヒト TNF- $\alpha$  モノクローナル抗体 infliximab が治療抵抗性うつ病のある一群には有効であることをランダム化比較試験で示している。加えて、同じ抗ヒト TNF- $\alpha$  モノクローナル抗体である etanercept が治療抵抗性うつ病に著効したという症例報告も発表されている(Schmidt et al, 2014)。これらの所見は、a)TNF- $\alpha$  が難治性うつ病性障害の病態生理に関与する、b)難治性うつ病性障害に対する治療薬の作用機序には TNF- $\alpha$  の低下が関与する、c)TNF- $\alpha$  低下作用により難治性うつ病性障害が奏功する一群が存在することを示唆している。

### 2. 研究の目的

本研究では、難治性うつ病性障害 80~100 名を対象に精神症状の評価を行うとともに、縦断経過・横断症候などの臨床背景因子との関連を検討する。更に、難治性うつ病性障害を対象に抗 TNF- $\alpha$  作用を有する LTG 強化療法を行い、血漿 LTG 濃度、LTG の代謝酵素活性を規定する遺伝子多型、縦断的経過・症候の変化および治療反応性との関連を検討する。治療反応性を予測する客観的指標を見出すとともに、個別の合理的治療指針を策定する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 難治性うつ病性障害とコントロール群の集積および評価

a)本研究に同意の得られた少なくとも 3 種類の抗うつ薬あるいは気分安定薬による治療に治療抵抗性を示した難治性うつ病性障害の症例 100 名に、症状、社会的機能、縦断経過、横断症候を比較検討した。

## (2) 難治性うつ病性障害の治療反応性の評価および解析

a)本研究に同意の得られた難治性うつ病性障害症例を対象に、前治療薬を固定し LTG 強化療法を 8 週間行った。

b)治療前および治療 8 週間までの 2 週間ごとに、Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)による治療反応性の評価を各々定量的に行う。また、LTG の重大な副作用である薬疹のチェックを行った。

## (3)血漿 LTG 濃度の測定

a)難治性うつ病性障害の治療前および治療後に 10 mL の採血を行った。

b)上記の測定を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay 法あるいは HPLC 法にて測定した。

## (4) LTG 代謝酵素である UGT1A4 および UGT2B7 の活性を規定する遺伝子多型の同定

a)採血した血液から DNA を抽出した

b)UGT1A4 の酵素活性を規定する UGT1A4 142>T>G 遺伝子多型、UGT2B7 の酵素活性を規定する UGT2B7 -161C>T、UGT2B7 372A>G 遺伝子多型を PCR 法により同定した。

## (5) 統計学的解析

難治性うつ病性障害の症状、縦断経過、横断症候、LTG 強化療法への臨床反応と血漿 LTG 濃度および LTG の主な代謝酵素である、UGT1A2 と UGT2B7 の活性を規定する遺伝子多型との関連を検討した。

## 4 . 研究成果

(1)LTG 強化療法を行い治療開始前から 8 週間症状を MADRS で評価した難治性うつ病障害 51 症例を対象に、4 週目の部分反応性と 8 週目での治療効果との関連を検討した。4 週目と 8 週目の MADRS 症状改善率には正の相関があった。4 週目で 16%以上の部分反応性が得られた症例では、有意に 8 週目で MADRS 症状改善率 50%以上の治療反応者であった。また、4 週目で 16%以上の部分反応性をカットオフポイントとして、8 週目での治療反応者と非反応者を有意に分けられた。この結果により、4 週目での部分反応性により 8 週目での治療反応性を予測可能であることが示唆された。

(2)LTG 強化療法を行った難治性うつ病障害 103 例を対象に、定常状態血漿 LTG 濃度と LTG の主たる代謝酵素である UGT1A2 および UGT2B7 の活性を規定する UGT1A4 142>T>G、UGT2B7 -161C>T、UGT2B7 372A>G 遺伝子多型との関係を検討した。血漿 LTG 濃度とこれらの遺伝子多型には有意な関係がなかった。よって、これらの遺伝子多型が血漿 LTG 濃度に影響を与えないことが示唆された。これらの遺伝子多型の検索により、血漿 LTG 濃度は予想できないと考えられた。

(3) LTG 強化療法を行い治療開始前から 8 週間症状を MADRS で評価した難治性うつ病障害 55 症例を対象に、8 週目での治療反応性と LTG の主たる代謝酵素である UGT1A2 および UGT2B7 の活性を規定する UGT1A4 142>T>G、UGT2B7 -161C>T、UGT2B7 372A>G 遺伝子多型との関係を検討した。UGT2B7 372A >G は血漿 LTG 濃度に影響を与えなかった。しかし、G/G 保有者は G/A または A/A 保有者と比較し有意に症状改善率が高値であった。したがって、UGT2B7 372A >G が LTG 強化療法の治療反応性に少なくとも部分的には 関与することが示唆された。また、治療前に UGT2B7 遺伝子多型を同定することで、LTG 強化療法に対する難治性うつ病障害の治療反応性が予測可能であることが示唆された。

(4) 8 週間 LTG 強化療法を行った難治性うつ病障害 84 例を対象に、LTG の副作用である皮疹と 2 週目の定常状態血漿 LTG 濃度との関係を検討した。皮疹は 6 例に出現し、皮疹群の 2 週目血漿 LTG 濃度は非皮疹群 78 例に比較し有意に高値であった。また、4.38  $\mu$ g/mL をカットオフポイ

ントとして、有意に皮疹群と非皮疹群に分けられた。この結果は、2週目血漿 LTG 濃度により皮疹の出現を予測できることを示唆している。

<引用文献>

Kagawa S, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Mihara K, Kondo T. Clin Neuropsychopharmacol Ther, 1, 2010, 35-42.

Kagawa S, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Kondo T. Ther Drug Monit, 36, 2014, 730-733.

Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, Nemoto K, Kondo T. Ther Drug Monit, 38, 2016, 379-382.

Kagawa S, Mihara K, Suzuki T, Nagai G, Nakamura A, Nemoto K, Kondo T, Neuropsychobiology, 75, 2017, 145-150.

Strawbrige R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Vives AH, Cleare AJ. Eur Neuropsychopharmacol, 25, 2015, 1532-1543.

Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, Haroon E, Miller AH. JAMA Psychiatry, 70, 2013, 31-41.

Schmidt FM, Kirkby KC, Himmerich H. Psychiatr Dnaub, 26, 2014, 288-290.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shoko Kagawa, Kazuo Mihara, Takeshi Suzuki, Goyo Nagai, Akifumi Nakamura, Kenji Nemoto, Tsuyoshi Kondo	4. 巻 13
2. 論文標題 UGT2B7 372A>G Polymorphism is related to a Therapeutic Response to Lamotrigine Augmentation Therapy in Depressed Patients Who Did Not Respond to Adequate Treatment: A Preliminary Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Systematic Review in Pharmacy	6. 最初と最後の頁 261-264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.31858/0975-8453.13.3.261-264	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takeshi Suzuki, Kazuo Mihara, Goyo Nagai, Shoko Kagawa, Akifumi Nakamura, Kenji Nemoto, Tsuyoshi Kondo	4. 巻 42
2. 論文標題 A high plasma lamotrigine concentration at week 2 as a risk factor for lamotrigine-related rash	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 631-635
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000000733.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagai Goyo, Kazuo Mihara, Shoko Kagawa, Akifumi Nakamura, Takeshi Suzuki, Kenji Nemoto, Tsuyoshi Kondo	4. 巻 76
2. 論文標題 A partial response at week 4 can predict subsequent outcome during lamotrigine augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder: a preliminary study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychobiology	6. 最初と最後の頁 187-192
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000489967	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takeshi Suzuki, Kazuo Mihara, Goyo Nagai, Shoko Kagawa, Akifumi Nakamura, Kenji Nemoto, Tsuyoshi Kondo	4. 巻 41
2. 論文標題 Relationship Between UGT1A4 and UGT2B7 Polymorphisms and the Steady-State Plasma Concentrations of Lamotrigine in Patients With Treatment-Resistant Depressive Disorder Receiving Lamotrigine as Augmentation Therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 86-90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000000577.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木 毅、中村明文、香川祥子、永井五洋、根本健二、三原一雄、近藤 毅
2. 発表標題 難治性うつ病性障害に対するラモトリギン強化療法においてABCG2 C421Aがラモトリギン血漿濃度に与える影響
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井五洋、鈴木 毅、香川祥子、中村明文、根本健二、三原一雄、近藤 毅
2. 発表標題 Lamotrigineによる難治性うつ病性障害強化療法の治療反応性とAMPA受容体GRM2遺伝子多型との関連性について
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 難治性うつ病性障害に対するlamotrigine強化療法の治療反応性とABCG2 C421A遺伝子多型との関連
2. 発表標題 中村明文、永井五洋、香川祥子、鈴木 毅、根本健二、三原一雄、近藤 毅
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香川祥子、鈴木 毅、永井五洋、中村明文、根本健二、三原一雄、近藤 毅
2. 発表標題 難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法の治療反応性とUGT2B7遺伝子多型との関連
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井五洋、鈴木毅、香川祥子、中村明文、三原一雄、近藤毅
2. 発表標題 治療2週目のlamotrigine血漿濃度高値がlamotrigineによる皮疹発現と関連する
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村明文、永井五洋、香川祥子、鈴木毅、根本健二、三原一雄、近藤毅
2. 発表標題 難治性うつ病性障害に対するlamotrigine強化療法において、lamotrigine投与量予測に有用と考えられるnomogramの妥当性を検証する
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 香川祥子、鈴木毅、永井五洋、中村明文、根本健二、三原一雄、近藤毅
2. 発表標題 難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法の治療反応性とUGT1A4 142>G遺伝子多型との関連
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	近藤 毅  (Kondo Tsuyoshi)  (40215455)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授    (18001)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------