〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1~3日 京都
シンポジウム23: 精神科オーダーメイド薬物治療の展望

2. 抗うつ薬の反応予測因子としての 薬理遺伝学的アプローチの可能性

加藤 正 樹*

1. はじめに

精神科領域においても、臨床効果予測因子、ひいては個別化治療の確立を目的とした薬理遺伝学的アプローチを用いた研究は盛んに行われているが、精神疾患の原因はいまだに解明されていない部分が多く、そのような精神疾患における、薬物反応のような複雑な形質は多遺伝子により調整されていると考えられることや、研究結果の多様性、不均一性もあり、現時点でそれらの結果を臨床応用するのは難しい。

本稿では、我々が日本人うつ病患者で継続的に行っている研究のこれまでの結果とそれら自らのデータを含んだ大規模メタ解析結果を中心に、薬理遺伝研究の現状を概説する。また、これまでの薬理遺伝研究の問題点をあげ、薬理遺伝因子に基づく今後の個別化治療の可能性について提言したい。

2. 薬理遺伝的観点から見た STAR*D 試験

うつ病を対象とした大規模薬理遺伝研究としては、STAR*D 研究がある。この研究は元々、あらかじめ設定された治療順序により大うつ病の治療を行い、各薬剤の有効性、治療抵抗症例への代替治療のエビデンスの蓄積と評価を行う検証型の研究デザインであり、薬理遺伝研究用にデザインされたものではない。よって4,041人のエントリー患者中、途中脱落者などの2,088人からのDNAサンプルが取れておらず、最終的に解析の対象となったのは半分以下の1,500人程度となっている¹⁾。途中脱落者は、おもに効果不十分、あるいは副作用の発現によるものが考えられるが、遺伝子多型と、薬剤の効果や副作用との関連を検討する試験において、効果不十分例や副作用発現例からDNAサンプルが取れていないこと、しかもその数が解析対象者よりも多いことは、この研究の大きな限界の1つとなっている。よって、STAR*D 研究の結果のみで、うつ病の薬理遺伝に結論を出してしまうのは無謀な話であるといえる。

しかしながら、サンプル数が100~300程度の中規模以下の研究は、結果に一貫性がないことよりその解釈は難しい。そこで、我々は、うつ病に関して質の高い薬理遺伝学的検討がなされた臨床研究を対象にした2つのメタ解析を行った^{2,3)}。この稿では紙面の都合上、より興味深い結果と

なったものを中心に紹介する。

3. 5-HTTLPR と抗うつ効果

5-HTTLPR はセロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター部にある機能的多型であり、1型の allele frequency は欧米人で約60%、アジア人で約20%と人種間で大きく異なる。1,046人を含む7試験をメタ解析した結果、全対象において1アレル保持者がsアレル保持者よりもSSRIに対して有意に良好な反応を示すことが確認された($p < 0.00001$, $OR = 2.10$)。この結果は人種ごと(アジア人/欧米人)の層別解析を行っても同じであった($p = 0.004$, $OR = 1.85$; アジア人, $p < 0.0001$, $OR = 2.37$; 欧米人)。この結果は、我々が日本人サンプルで行った試験結果と一致しており、さらに、795人を対象としたヨーロッパの多施設共同研究 GENEDEP のエスシタロプラムの結果とも一致していた⁴⁾。このメタ解析における5-HTTLPRのORは2.10と大きくはないがSSRIの治療反応に確かに影響しており、他の因子の影響を考慮する必要はあるが、今後、有効な反応予測候補因子となるものであると考えられた。

4. 5-HTTLPR の影響を考慮したパロキセチン (PAX)、フルボキサミン (FLV) の比較研究

メタ解析より5-HTTLPRはSSRIの臨床効果に寄与していることが示されたが、SSRIとカテゴライズされた薬剤が全く同じ薬理学的性質を持つわけではない。そこで、我々はさらに、5-HTTLPRが各SSRIに与える影響の違いを知ることにより、5-HTTLPR多型に基づいた薬剤の使い分けができるのではないかと仮説を立て、5-HTTLPRの影響を考慮したPAX、FLVの無作為化臨床比較試験を行った^{5,6)}。その結果、1型保持者においては両薬剤によるHAM-D減少率に差は認められなかったが、s/s保持者においては、FLVに比しPAXにおいて有意なHAM-D減少率、つまりうつ症状の改善を認めた(Repeated measure ANCOVA $p = 0.013$)。また、近年、発見された5-HTTLPRの1型内にあるrs25531A/G多型は機能的多型であり、5-HTTLPRの機能にも大きな影響を及ぼすことが知られている。rs25531Aバリエント(L_A)は、1型として高い転写活性を持つ真の1型であるが、rs25531Gバリエント(L_G)は、見た目は1型であるが、機能はほぼs型と同等となってしまういわば偽の1型である。つまり、機能的側面からは L_G はsとして扱われるべきものである。このrs25531A/

* 関西医科大学精神神経学教室

〒570-0074 守口市文園町 10-15

Table Result of our meta-analysis

		Total	Asian	Caucasian	
5-HTTLPR L/S	Better Response Side effect Risk	L S	L* or — — or S	L S	*After considering treatment period Small difference
STin2	Better Response Side effect Risk	— —	12 —	— —	
HTR1A-1019C/G	Better Response	—	G	—	
HTR2A-1438A/G	Better Response Side effect Risk	— or G G	G G	A* G	*Only one study in Caucasian
TPH 218A/C	Better Response	C	—	C	
BDNF 66Val/Met	Better Response	Met	Met	—*	*Only one study in Caucasian

G多型を考慮した薬理遺伝子研究はまだ少ないが、我々は、先ほどと同じサンプルを用いて、5-HTTLPRに加えrs25531A/G多型を考慮した（つまりL_Gをsとして扱い）PAX、FLVの臨床比較をしたところ、s/s型におけるPAXとFLVの有効性の差（PAX>FLV）が5-HTTLPRのみを考慮した結果よりも強固な結果となった（Repeated measure ANOVA $p=0.0003$ ）。一方l型保持者における両薬剤の差はより小さいものとなった。今後5-HTTLPRの影響を検討する薬理遺伝試験においてはrs25531A/Gの影響を考慮する必要がある、さらなるデータの蓄積が待たれる。

5. HTR2A-1438A/G (102T/C) と副作用

機能的多型である-1438G (102C)型のallele frequencyはアジア人、欧米人共に50%で人種間に相違を認めない。この多型と副作用との相関を報告している540人の対象を含む7試験をメタ解析したところ、全対象で、-1438G/G (102C/C)保持者がその他の多型と比べ、副作用の発現率が有意に高いことが示された（ $p<0.0001$, OR=2.33）。

6. BDNF66Val/Met と抗うつ効果

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)は抗うつ薬やECTにより増加し、その伝達が促進され、それらはうつ症状の改善と関連していることが知られている⁷⁾。BDNF遺伝子において、アミノ酸置換を伴う機能的多型66Val/Metに関する490人を含む4試験をメタ解析したところ、全対象では66Metアレル保持者において66Val/Val保持者と比べて有意に高い臨床効果を認め（ $p=0.02$, OR=1.63）、人種間においてheterogeneityは認めなかった。

7. FGF2 と抗うつ効果

SSRIやECTはBDNFだけでなく、同じneurotrophic factorの1つであるbasic fibroblast growth factor (FGF2)の表出を増加させる。FGF2は成人脳に多く表出し、多くのニューロンや海馬の保護作用を有する⁸⁾。さらに、大うつ病患者の前頭葉、海馬において、その表出は減少しているが、SSRIによる治療で再び増加する⁹⁾。また、FGF2の

injectionによりマウスで抗うつ効果を認めることが報告されている。我々はFGF2の遺伝子多型とSSRIの治療効果との関連を検討する研究において¹⁰⁾、機能的多型であるrs1449683C/T¹¹⁾のほか、HapMap project data setより、tagSNPを抽出し解析した。144人の大うつ病障害患者において、単一遺伝子多型においてはrs1449683Tアレル保有者（ $p=0.010$ ）とrs308393Cアレル保有者（ $p=0.029$ ）が治療6週後のSSRIによる高い治療効果と有意に相関していた。またhaplotype解析においてはrs1449683T-rs308447T-rs308393Cが高い治療効果と相関していた（ $p=0.012$ ）。

8. メタ解析結果まとめ

Tableに、今回取り上げられなかった多型を含めた、我々の行ったメタ解析で治療効果/副作用と有意な相関があった遺伝子多型の結果をまとめた。この表からわかるように、うつ病治療において遺伝子多型は何らかの形で影響しており、治療効果の予測、さらには個別化医療に利用できる可能性が示唆された。また、遺伝子多型の影響はallele frequency等の相違で人種間において異なることより、抗うつ薬の治療効果は他の人種の結果と全く同じというわけではないことに注意する必要があることがわかる。

文 献

- 1) Mrazek DA, et al. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009; **150B** (3): 341-51.
- 2) Serretti A, et al. *Mol Psychiatry*. 2007; **12**(3): 247-57.
- 3) Kato M, et al. *Mol Psychiatry*. 2010; **15**(5): 473-500.
- 4) Huezo-Diaz P, et al. *Br J Psychiatry*. 2009; **195**(1): 30-8.
- 5) Kato M, et al. *Neuropsychobiology*. 2006; **53**(4): 186-95.
- 6) Kato M, et al. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005; **20**(3): 151-6.
- 7) Duman RS. *Neuromolecular Med*. 2004; **5**(1): 11-25.
- 8) Dono R. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; **284**(4): R867-81.
- 9) Evans SJ, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; **101**(43): 15506-11.
- 10) Kato M, et al. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009; **19**(10): 718-25.
- 11) Schulz S, et al. *Int J Cardiol*. 2005; **101**(2): 265-71.