

第104回日本精神神経学会総会

シンポジウム

うつ病の薬物療法におけるオーダーメイド医療

奥川 学, 加藤 正樹, 分野 正貴, 嶽北 佳輝, 木下 利彦

(関西医科大学精神神経科)

セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) などの各抗うつ薬には臨床作用特性がある。大うつ病の薬物療法アルゴリズムが広く用いられるようになり、うつ病の薬物治療が標準化された。うつ病の薬物治療は抗うつ薬の単剤投与を原則とする。抗うつ薬の作用特性からうつ病患者の症状に適する治療薬を選択し投与する。しかし、薬物治療に反応性がない場合や副作用が出現して治療薬の変更が必要となることがある。このような場合、薬物選択が試行錯誤となる。近年、抗うつ薬の臨床効果や副作用と関連のある遺伝子多型に関する報告が蓄積されてきた。われわれの教室では SSRI の臨床薬理学的比較試験を実施して抗うつ薬と関連のある遺伝子多型を明らかにしてきた。また、抗うつ薬の効果と関連がある遺伝子多型について DNA チップを用いて網羅的に解析を行っている。これらから得られる知見から遺伝子多型からみた抗うつ薬と薬のアルゴリズムを作成することにより、個人に最適な抗うつ薬の投与計画をたてることのできる。遺伝子多型を考慮にいれたオーダーメイド医療の実践により合理的な薬物療法が実現できると考えられる。

<Key words: antidepressant, depression, fluvoxamine, paroxetine, personalized medicine>

緒言

うつ病の治療は、休養・薬物療法・精神療法・環境調整のバランスが必要である。特に、抑うつ症状の改善には抗うつ薬の投与が必要である。2003年精神科薬物療法研究会から大うつ病の薬物療法アルゴリズムが作成され、うつ病の薬物療法が標準化された。大うつ病と診断された場合、まずセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) もしくはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) のなかから1剤を投与する。初期投与量で開始し、2~4週間充分量投与しても効果がなければ他の抗うつ薬に変更する。その薬物を充分量、十分な期間投与しても無効であれば、他の抗うつ薬に変更する。抗うつ薬の選択にあたっては、症候学的観点から薬物を投与する³⁾。抑うつ気分・悲哀感・絶望などの症状が主体となる

場合は、気分を高揚させる効果のあるパロキセチン、フルボキサミン、ミルナシプランなどが選択される。不安、焦燥、取り越し苦労などの症状が主体となる場合は、鎮静・不安軽減作用のあるパロキセチン、アミトリプチリン、クロミプラミンなどが選択される。意欲の欠如・抑制・無感動などの症状が主体の場合、意欲高揚作用のあるミルナシプラン、ノルトリプチリン、アモキサピンなどが選択される。身体的な訴えと、自律神経系の障害が主で抑うつ症状は目立たない場合、広い作用プロフィールを有するスルピリド、フルボキサミン、パロキセチンなどが選択される。しかし実際の診療現場では、治療を行う医師の治療経験に基づいて治療薬が決められ、薬物選択や用量調節については試行錯誤になる部分がある。

近年、抗うつ薬の治療効果と遺伝子多型との関

連に関する報告が蓄積され、抗うつ薬の治療効果発現と副作用出現に関する遺伝子多型が知られるようになってきた。遺伝子多型の違いによって治療薬の治療効果予測や副作用出現回避ができる遺伝子多型からみたく病の薬物療法における個別化適正治療の時代に入ってきた。

遺伝子多型と薬物反応性

遺伝子の DNA はアデニン (A), グアニン (G), シトシン (C), チミン (T) の 4 つの塩基で構成され、これらの塩基の配列が人体の設計図となっている。個人間ではこの全遺伝子配列のわずかに 0.1% の違いがあり、この違いが外見や個性の違いを生じている。塩基配列の違いを遺伝子多型と呼んでいる。遺伝子多型には大きく分けて、1) 1 塩基のみが異なるもの (SNP), 2) 複数の塩基配列が異なるもの (挿入・欠失型多型), 3) ある塩基の並びの繰り返しの回数が異なるもの (VNTR) の 3 種類がある。これらの遺伝子多型が抗うつ薬の臨床効果と関連があることが知られるようになってきた。

SSRI の作用部位であるセロトニントランスポーター (5HTT) はプロモータ領域に 20 から 23 bp の繰り返しエレメントがある 16 回繰り返しの long タイプの l 型と 14 回繰り返しの short タイプの s 型がある。この l 型と s 型は挿入・欠失型の遺伝子多型に分類される。l/l 型は 5HTT の発現量が多く、s/s 型は 5HTT の発現量が少ない。5HTTLPR の l 型と s 型とで SSRI の治療反応性が異なることが報告されている。他のセロトニン受容体遺伝子多型と抗うつ薬との関連性については、5HT_{1A} 受容体 C-1019 G 多型ではフルオキサセチンでは C/C 型で G アレル保持者より反応性が高い⁹⁾。また 5HT_{1A} 受容体 Gly272Asp 多型ではフルボキサミンで Asp アレル保持者 Gly/Gly 型に比して反応性が高いこと¹⁰⁾ が報告されている。5HT_{2A} 受容体 A-1438G 多型ではシタロプラムで G/G 型で反応性が高い¹⁾。5HT_{2A} 受容体 T102C 多型ではパロキセチンは C/C 型で試験中止例が多いこと⁹⁾ などが知られている。このよう

に遺伝子多型の違いによって抗うつ薬の反応性が異なることが明らかになってきた。

オーダーメイド医療

英語で表記する「Personalized Medicine」は、オーダーメイド医療・テーラーメイド医療・個別化適正医療などと訳されている。「必要な患者さんに必要な薬を必要な量をエビデンスに基づいて投与する」と定義される。各種抗うつ薬と遺伝子多型との関連が明らかになるにつれて、遺伝子多型からみた抗うつ薬の使い分けができる。このためには現在までわかっている遺伝子多型以外にも網羅的に解析を行う必要がある。これらの遺伝子に関する情報が明らかになるにともない、遺伝子多型に基づき合理的な治療計画をたてることや治療の効果予測をすることができる。

SSRI と遺伝子多型に関する解析

当教室において SSRI であるパロキセチンとフルボキサミンについて臨床比較試験を行った。大うつ病性障害の患者 100 名を対象にパロキセチンとフルボキサミンを無作為に割付けた。それぞれの薬物を 6 週間投与し、ハミルトンうつ病評価スケール (HAM-D) の評価と副作用の調査を行った。5HTTLPR の l/s 型では、パロキセチンもフルボキサミンも同等に HAM-D の点数が減少し、抑うつ症状を改善した。寛解率についてもパロキセチンとフルボキサミンにおいて違いはなかった。s/s 型では、パロキセチンもフルボキサミンも抑うつ症状の改善がみられるが、薬物服用 4 週間後と 6 週間後ではパロキセチンの方が HAM-D スコアを有意に改善していた。治療反応群についても 4 週後と 6 週後でパロキセチン服用群の方が有意に多かった。1 アレル保持者と s/s 型とで副作用について比較した。SSRI に特有である消化器系副作用と性機能障害に関して差はみられなかった。s/s 型ではパロキセチンで嘔気の副作用が多かった。

また、SSRI の作用に関連する遺伝子多型について検討を加えた。抗うつ効果に関連がある遺伝

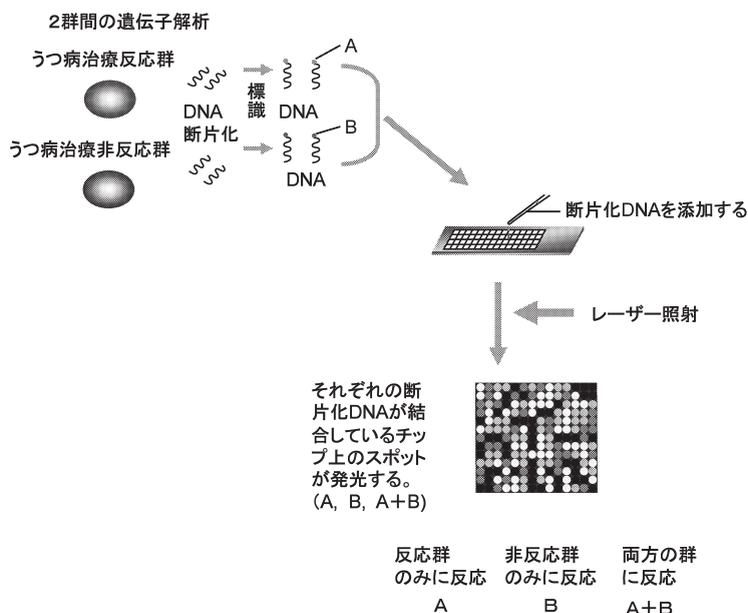


図1 DNAチップを用いた網羅的遺伝子解析法

子多型は5HTTLPR⁷⁾、5HTTVNTR、5HTR1AGly272Asp⁶⁾、5HTR2AA-1438G⁵⁾、5HTR3AC178T⁵⁾、5HT合成因子TPH2T-614A、薬物トランスポータMDR-1C3435T⁴⁾であった。5HT2AA-1438Gはパロキセチンの副作用である嘔気との関連性がみられた⁵⁾。その他、TPH1218A/Cについては抗うつ効果や副作用と関連はみられなかった⁸⁾。これまでになわれわれの教室では、セロトニンに関連する合成・分解因子、トランスポータや受容体などを中心に検討をしてきた。これらの遺伝子多型以外にもSSRIの効果と相互に関連する部位が見つかる可能性がある。これらについては網羅的に調べる必要がある。この網羅的遺伝子多型解析法として近年DNAチップが用いられている(図1)。DNAチップには数万種類の遺伝子プローブが貼り付けられている。抗うつ薬の治療反応群と非反応群の遺伝子を断片化して標識して、DNAチップにのせる。特異的結合をおこさせた後、非特異的結合を除去する。レーザー光線を当て、治療反応群にのみ反応する遺伝子多型と治療非反応群にのみ反応する遺伝子多型

を判別することができる。同様に、抗うつ薬の副作用出現群と非出現群においても検討をすることができる。われわれの研究室は国立医薬品食品衛生研究所と共同研究を行い、DNAチップによる網羅的遺伝子解析を実施している。これによりSSRIの臨床効果に関連する遺伝子多型を検出することと抗うつ効果に関連する遺伝子多型の特定を行っている。

遺伝子多型からみた抗うつ薬の割付試験

われわれが行ったパロキセチンとフルボキサミンの臨床比較試験の結果から、遺伝子多型から分類した投与する抗うつ薬を決めるアルゴリズムを作成した。同意を得られた患者から治療前に遺伝子多型を判定し、治療薬を決め6週間投与を行い臨床効果と副作用について調べる。現在、当教室ではパイロット試験を実施している(図2)。将来的にDNAチップは、目的とする遺伝子多型を迅速に判定するために用いられることが期待される。

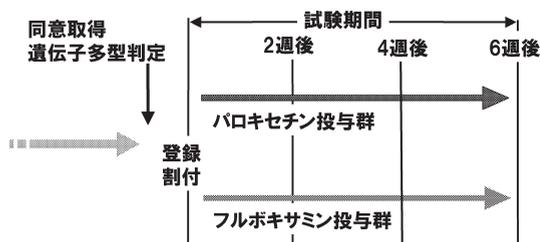


図2 遺伝子多型からみた抗うつ薬割付試験の方法

うつ病の薬物オーダーメイド治療に向けて

ヒトの血液・毛髪・つめなどから採取されるDNAからSNP情報を保存したカードを所有し、病院に受診した際にそのカードを提示する。米国では遺伝子多型情報を保存して体内に埋め込むマイクロチップが実用化されている。本邦でも病気の治療を目的として導入することは可能であると考えられる。この遺伝子情報はさまざまな病気の治療に利用することができる。診察医からうつ病と診断がされると患者の遺伝子多型をデータと照合し、最適の治療薬が示される。さらに、その薬を投与した場合の治療効果予測ができ、他の薬物を投与したときの副作用出現に関する情報を事前に得ることができる。このような臨床応用可能なデータベースを作成するためには抗うつ薬の効果と遺伝子多型に関する多くの情報を収集する必要がある。われわれの研究室では抗うつ薬と遺伝子多型に関する情報を蓄積し、データベースの作成に取り組んでいる。

まとめ

関西医科大学精神神経科では抗うつ薬の臨床薬理遺伝学的研究を通して抗うつ薬の効果と副作用に関連する遺伝子多型を明らかにしてきた。また、DNAチップを用いて抗うつ薬に関連する遺伝子多型を網羅的に解析している。これらの知見から、遺伝子情報に関するデータベースを作成し、遺伝子多型からみた抗うつ薬と薬のアルゴリズムを作成する。これによりうつ病の薬物療法に関するオーダーメイド治療の確立を目指している。このよ

うな薬理遺伝学的なアプローチに加えて、DNAチップを用いた薬理ゲノム学的アプローチも行い、従来の抗うつ薬とは異なる作用機序をもつ抗うつ薬のゲノム創薬への可能性を視野に入れ研究を進めている。今後エビデンスを積み重ねることによって、遺伝子多型を考慮にいたした抗うつ薬のオーダーメイド治療が期待される。

謝 辞

本研究に関して多大なご協力をいただいております大阪大学薬学研究所臨床薬効解析学分野 東純一教授、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 黒瀬光一先生と各教室員の先生方に感謝を申し上げます。

文 献

- 1) Choi, M.J., Kang, R.H., Ham, B.J., et al.: Serotonin receptor 2A gene polymorphism (-1438A/G) and short-term treatment response to citalopram. *Neuropsychobiology*, 52; 155-162, 2005
- 2) Hong, C.-J., Chen, T.-J., Yu, Y. W., et al.: Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder. *Pharmacogenomics J*, 6; 27-33, 2006
- 3) 上島国利: 抗うつ薬の知識と使い方。ライフサイエンス, 東京, 1993
- 4) Kato, M., Fukuda, T., Serretti, A., et al.: ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32; 398-404, 2008
- 5) Kato, M., Fukuda, T., Wakeno, M., et al.: Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology*, 53; 186-195, 2006
- 6) Kato, M., Fukuda, T., Wakeno, M., et al.: Effect of 5HT_{1A} gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (in press)
- 7) Kato, M., Ikenaga, Y., Wakeno, M., et al.: Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter pro-

moter polymorphism. *Int Clin Psychopharmacol*, 20; 151-156, 2005

8) Kato, M., Wakeno, M., Okugawa, G., et al.: No association of TPH1 218 A/C polymorphism with treatment response and intolerance to SSRIs in Japanese patients with major depression. *Neuropsychobiology*, 56; 167-171, 2007

9) Murphy, G.M., Hollander, S.B., Rodrigues, H. E., et al.: Effects of the serotonin transporter gene

promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61; 1163-1169, 2004

10) Suzuki, Y., Sawamura, K., Someya, T.: Polymorphisms in the 5-Hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P450 2D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 31; 825-831, 2006
