

第 104 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

統合失調症のオーダーメイド薬物療法は可能か？

三原 一雄¹⁾, 古郡 規雄²⁾, 中村 明文¹⁾, 永井 五洋¹⁾, 近藤 毅¹⁾

1) 琉球大学医学部高次機能医科学講座精神病態医学分野, 2) 弘前大学医学部神経精神医学教室

抗精神病薬は統合失調症等の精神科疾患の治療には不可欠であるが, その臨床反応には大きな個人差がある。その予測困難性が臨床上大きな問題であり, 個別の患者について薬物療法の反応を予測するための客観的・生物学的指標を見出す必要がある。これまで, 個人差に遺伝的要因が関与しているという仮説に基づき, 薬物動態学的な視点からは抗精神病薬の主要な代謝酵素である CYP2D6 および薬力学的視点からはその作用部位であるドーパミン受容体を中心に, これらの遺伝子変異と臨床効果との関連が検討されてきた。ここでは, 臨床的意義に焦点を当てこれまでの研究報告を概観する。

I. はじめに

抗精神病薬は統合失調症の急性増悪期や寛解維持に必要不可欠であり, 他の精神科疾患の治療にも汎用される。しかしながら, 抗精神病薬に対する臨床反応の大きな個人差, 特に非反応者の存在と重篤な副作用の発生といった問題は未解決のままに留まっている。これらの原因には, 遺伝的要因が少なからず関与しているという仮説が今のところ一般的に支持されている。PCR 法を始めとする簡便な分子生物学的手法が遺伝子変異の同定に導入されて以来, この仮説に基づき臨床反応が薬理遺伝学的視点から検討されてきた。

II. 薬物動態学的視点から

Cytochrome P450 (CYP) は抗精神病薬の酸化反応を司る, 薬物代謝の律速酵素である。そのうち, CYP2D6 は数多くの抗精神病薬の代謝に関与しており, その酵素活性に影響を与える種々の遺伝子変異が知られている。日本人では活性欠損遺伝子 *CYP2D6* * 5 (* 5) の頻度は約 5% に過ぎないが, 活性低下遺伝子 *CYP2D6* * 10 (* 10) が 50% と高頻度で存在することが特徴である。よって, * 10 がいかに抗精神病薬の薬

物動態, 特に定常状態血漿濃度 (Css) に影響を与えるかに注目が集まった。

従来型抗精神病薬ハロペリドールの Css は * 5¹⁶⁾ あるいは * 10⁸⁾ を一つ有する群では, 有さない群と比較し有意に高い。しかしながら, 同じ遺伝子群でも個人差が大きく, 異なる遺伝子多型間でも相当のオーバーラップがある。これは, CYP3A4 やグルクロニルトランスフェラーゼなど CYP2D6 以外の代謝酵素がハロペリドールの代謝に関わるためである。ハロペリドールには Css で 5~12 ng/mL の治療濃度域が存在するが, *CYP2D6* 遺伝型同定により Css を予測するのは不可能である。

非定型抗精神病薬リスペリドンの主な代謝経路である 9-水酸化は CYP2D6 活性に強く依存している。一方, 9-水酸化体もリスペリドンと同等の薬理活性を有し, 血漿中活性体 (リスペリドンと 9-水酸化体の合計) の Css が臨床反応と相関すると考えられている。リスペリドンの Css は *CYP2D6* 遺伝型により明らかに異なっていたものの, 血漿中活性体の Css は異なる *CYP2D6* 遺伝型群間で差は生じなかった⁷⁾。また, 血漿中活性体の Css と臨床反応との明らかな関係はこれ

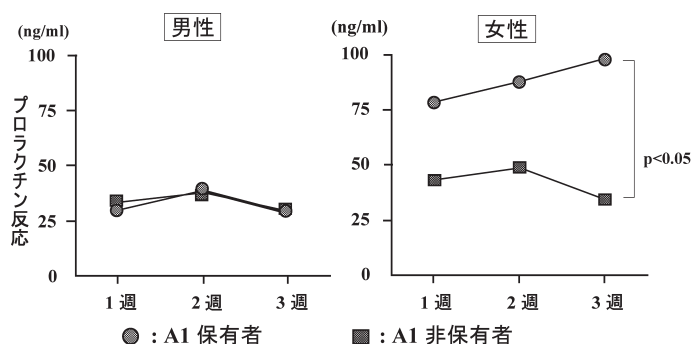


図1 抗精神病薬ネモナプリドによるプロラクチン反応と性別と *Taq1 A* 遺伝子多型との関係

まで報告されていない。したがって、ハロペリドール同様に *CYP2D6* 遺伝型同定の臨床的意義は低いと言わざるを得ない。

CYP2D6 遺伝型が臨床効果予測の有用な tool となるためには、1) 代謝が *CYP2D6* に基質特異性を有し、2) 代謝産物が薬理的活性を欠如し、3) *Css* と臨床反応に相関があり、4) *CYP2D6* 遺伝型により *Css* が予測できるといった条件を満たした薬物であることが必要である。今のところ、上記条件に合致する抗精神病薬は存在しないのが現状である。

III. 薬力学的視点から

研究の方向性は、薬物動態学的な遺伝子多型から、抗精神病薬の作用部位である受容体に関わる遺伝子多型と臨床反応との関連へシフトしている。

a) ドーパミン受容体

従来型抗精神病薬は、ドーパミン受容体のうち主に D_2 、 D_3 、 D_4 受容体遮断作用により臨床効果を発現する。 D_2 受容体には種々な遺伝子変異が存在するが、そのうち最も検討されているのは *Taq1 A* と -141C *Ins/Del* 遺伝子多型である。前者は *A1* および *A2* 遺伝子、後者は *Ins* および *Del* 遺伝子を有する。*A1* 保有者 (*A1/A1* および *A1/A2*) または *Del* 非保有者 (*Ins/Ins*) は、*A1* 非保有者 (*A2/A2*) または *Del* 保有者 (*Del/Ins* および *Del/Del*) と比較し、脳内 D_2

受容体密度が低下する⁹⁾。また、*A1* 保有者ではドーパミン受容体に一致した部位で脳内グルコース代謝が低下する¹⁰⁾。したがって、*Taq1 A* 遺伝子多型はドーパミン受容体の機能面でも影響を与えることが示唆されている。

ネモナプリド⁶⁾・プロムペリドール⁹⁾といった選択的 D_2 受容体遮断薬を急性期統合失調症患者に投与した場合、そのプロラクチン反応は他群と比較し女性 *A1* 保有者で高値を示した (図1)。この結果を追認する研究が2つ報告されている^{11,18)}。また、選択的 D_2 受容体遮断薬であるネモナプリドに対して、急性期統合失調症患者のうち *A1* 保有者は全般性治療反応性と陽性症状の改善率が *A1* 非保有者より有意に良好であった (図2)¹⁵⁾。興味深いことに、ハロペリドールを用いた研究でも全く同一の所見が得られている¹³⁾。プロラクチン反応と合わせて鑑みると、*Taq1 A* 遺伝子多型検索は、高プロラクチン血症に起因する副作用の予見のみならず臨床反応の予測に臨床的意味を持つかもしれない。

一方、不安-抑うつ症状の改善率に関しては *Taq1 A* 遺伝子多型は関与せず、*Del* 非保有者で *Del* 保有者と比較し良好であった¹⁴⁾。その後、クロロプロマジン¹⁷⁾、リスペリドンあるいはオランザピン⁴⁾ に対する治療効果と -141C *Ins/Del* 遺伝子多型の関係に、類似した結果が報告されている。したがって、統合失調症の治療反応性には *Taq1 A* 遺伝子多型が抗精神病作用、-141C *Ins/*

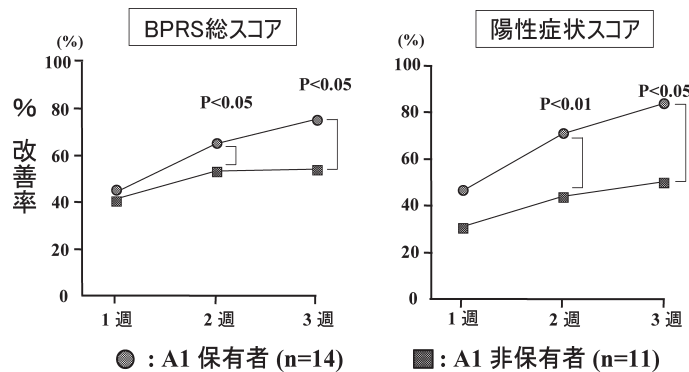


図2 抗精神病薬ネモナプリドによる治療効果と *Taq1 A* 遺伝子多型との関係

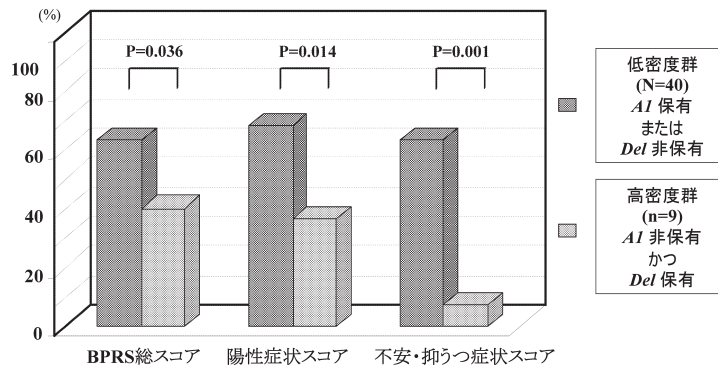


図3 低密度群 (*A1* 保有者または *Del* 非保有者) と高密度群 (*A1* 非保有者かつ *Del* 保有者) での選択的 D_2 受容体遮断薬に対する治療反応性について

Del 遺伝子多型には抗不安・抗うつ作用といった機能分担が存在する可能性がある。

これら二つの遺伝子多型の組み合わせと選択的ドーパミン遮断薬による治療効果との関連を検討した。その結果、*A1* 非保有者でありなおかつ *Del* 保有者の統合失調症患者では治療抵抗性を示していた (図3)³⁾。更に、治療用量と高投与量群に分けると、治療用量群では *A1* 保有者もしくは *Del* 非保有者群で治療反応性が良好であった (図4)¹²⁾。以上より、効果が期待できず副作用出現の可能性も高い薬物の選択を回避できる症例や高用量まで用いずとも治療効果が期待できる症例が見ることが示唆された。

ドーパミン D_3 受容体には、*Ser9Gly* 遺伝子多型が存在する。*In vitro* の研究では、*Gly* のホモ接合体 (*Gly/Gly*) は他の遺伝型 (*Ser/Ser* または *Ser/Gly*) と比較しドーパミンに有意に高い親和性を示し、この遺伝子多型が受容体機能を変化させることが示唆されている。遅発性ジスキネジアを発現した患者群では *Gly/Gly* の遺伝型が有意に高率であることが多くの研究で報告されており、*Ser9Gly* 遺伝子多型と遅発性ジスキネジアとは有意の関係が存在する。更に、症状をスコア化したところ、*Gly* の保有数に従い重症度が悪化する、いわゆる gene-dose 効果が見られた⁵⁾。これらの結果は、遅発性ジスキネジアの出現には

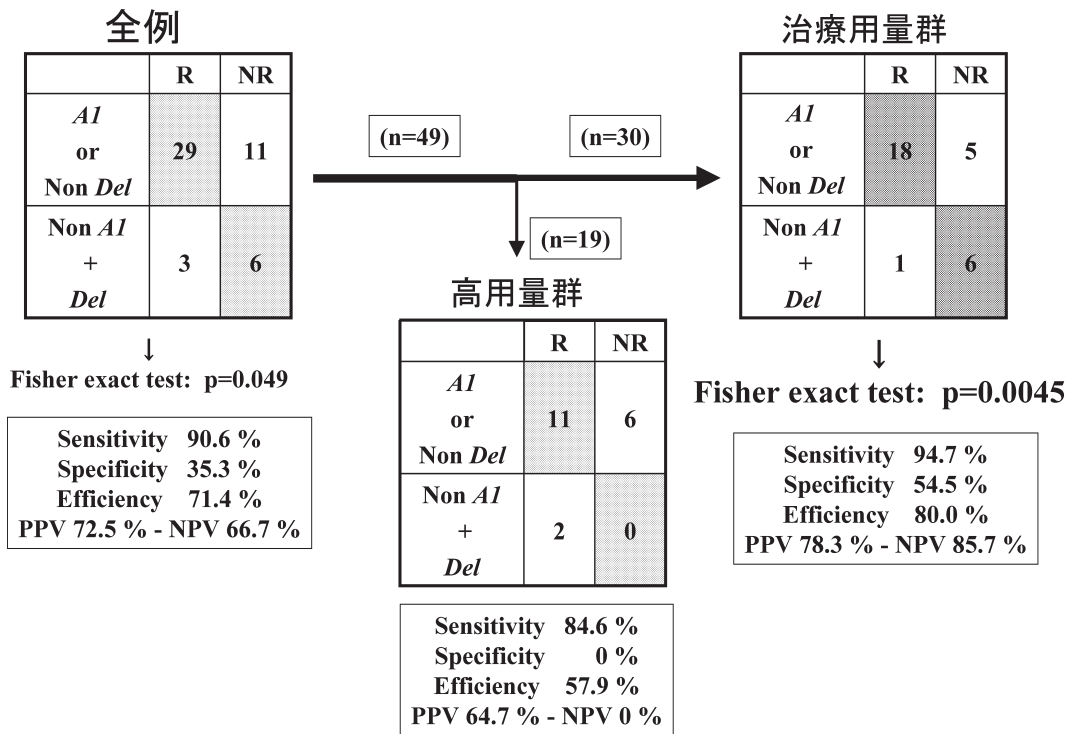


図4 治療用量群での低密度群 (*AI* 保有者または *Del* 非保有者) と高密度群 (*AI* 非保有者かつ *Del* 保有者) との治療反応性について

ドーパミン D₃ 受容体に関わっており、その遺伝型によってある程度本副作用の予測が立てられることを示している。

b) セロトニン (5-HT) 受容体

5-HT 受容体には、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆ など様々なサブタイプがある。うち5-HT_{2C} は食欲・体重増加に関与し、体重増加と関連の深い非定型抗精神病薬は5-HT_{2C} 遮断作用を有する。その遺伝子多型である-759C/T 遺伝子多型のうち C 遺伝子を有するとクロザピン、オランザピン投与により体重増加が生じやすかった¹¹⁾。

現在のところ受容体遺伝子多型と治療反応性について追認された関連は決して多いとはいえない。その遺伝子多型の臨床的意義を明確にするためには、1) 受容体に選択性のある薬を用いる、2) 年

齢・罹病期間・病型・薬物動態学的因子など臨床効果に影響する他の因子をコントロールする、3) 研究方法がプロスペクティブである、4) 鋭敏な臨床効果の評価法を用いる、5) 複数の遺伝子多型との関連を検討するなどの条件を満たしている研究が必要である。

文 献

- 1) Aklillu, E., Kalow, W., Endrenyi, L., et al.: *CYP2D6* and *DRD2* genes differentially impact pharmacodynamic sensitivity and time course of prolactin response to perphenazine. *Pharmacogenet Genomics*, 17; 989-993, 2007
- 2) Jönsson, E., Nöthen, M.M., Grünhage, F., et al.: Polymorphisms in the dopamine D₂ receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry*, 4; 290-296, 1999
- 3) Kondo, T., Mihara, K., Suzuki, A., et al.:

Combination of dopamine D₂ receptor gene polymorphisms as a possible predictor of treatment-resistance to dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 27; 921-926, 2003

4) Lencz, T., Robinson, D.G., Xu, K., et al.: DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 163; 529-531, 2006

5) Lerer, B., Segmen, R.H., Fangerau, H., et al.: Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology*, 27; 105-119, 2002

6) Mihara, K., Kondo, T., Suzuki, A., et al.: Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D₂ like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to *Taq1 A* polymorphism of *DRD2* gene. *Psychopharmacology*, 149; 246-250, 2000

7) Mihara, K., Kondo, T., Yasui-Furukori, N., et al.: Effects of various *CYP2D6* genotypes on the steady-state plasma concentrations of risperidone and its active metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit*, 25; 287-293, 2003

8) Mihara, K., Suzuki, A., Kondo, T., et al.: Effects of the *CYP2D6* *10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther*, 65; 291-294, 1999

9) Mihara, K., Suzuki, A., Kondo, T., et al.: Relationship between *Taq1 A* dopamine D₂ receptor (*DRD2*) polymorphism and prolactin response to bromperidol. *Am J Med Genet Part B*, 105; 271-274, 2001

10) Noble, E.P.: The dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotype. *Alcohol*, 16; 33-45, 1998

11) Reynolds, G.P., Zhang, Z., Zhang, X.: Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT_{2c} receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry*, 160; 677-679, 2003

12) Sakumoto, N., Kondo, T., Mihara, K., et al.: Dopamine D₂ receptor gene polymorphisms predict well the response to dopamine antagonists at therapeutic dosages in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61; 174-180, 2007

13) Schafer, M., Rujescu, D., Giegling, I., et al.: Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D₂ receptor gene. *Am J Psychiatry*, 158; 802-804, 2001

14) Suzuki, A., Kondo, T., Mihara, K., et al.: The -141C *Ins/Del* polymorphism in the dopamine D₂ receptor gene promoter region is associated with anxiolytic and antidepressive effects during treatment with dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Pharmacogenetic*, 11; 545-550, 2001

15) Suzuki, A., Mihara, K., Kondo, T., et al.: The relationship between dopamine D₂ receptor polymorphism at the *Taq1 A* locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics*, 10; 335-341, 2000

16) Suzuki, A., Otani, K., Mihara, K., et al.: Effects of *CYP2D6* genotype on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Pharmacogenetics* 7; 415-418, 1997

17) Wu, S., Xing, Q., Gao, R., et al.: Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neurosci Lett*, 376; 1-4, 2005

18) Young, R.M., Lawford, B.R., Barnes, M., et al.: Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the *DRD2* *1A allele. *Br J Psychiatry*, 185; 147-151, 2004