

第 105 回日本精神神経学会総会

教育講演

精神医学における薬理遺伝学の展開と オーダーメイド精神科薬物治療の展望

下田 和孝 (獨協医科大学精神神経医学講座)

はじめに

臨床薬理学 (clinical pharmacology) は薬物の人体における作用と動態を研究し、合理的薬物治療を確立するための学問である。そのなかでも、臨床薬理遺伝学 (clinical pharmacogenetics) は常用量で特定の個体に起こる副作用のメカニズムを解明することから発展してきた分野である。

1990 年代初頭からわが国でも治療技術の改善や薬物治療に一定の指針を提供しようとする、いわゆる、臨床精神薬理遺伝学 (ないしはゲノム薬理学) 的研究が盛んに行われるようになってきた。現時点では、向精神薬の種類・投与量の決定といった薬物治療計画の立案は「やま勘的」「職人芸的」であり、その理論的根拠ははなはだ希薄であると言わざるを得ない。昨今のゲノム解析技術の発展を背景として、精神科薬物治療を行う場合の「オーダーメイド化」「最大の臨床効果・最小の副作用」を得るためにゲノム情報を代表とする各個体のもつ情報を包括的に解析することが必須であるとする機運が高まってきたわけである。

本稿では薬理遺伝学の歴史および基礎知識について概説し、精神科臨床における薬理遺伝学的研究の知見の例として、我々のパロキセチンによるパニック障害治療の薬理遺伝学的データを示すとともに、気分障害に関する薬理遺伝学的知見に触れ、オーダーメイド精神科薬物治療の可能性につ

いて述べたい。

1. 薬理遺伝学の landmark 的研究

薬理遺伝学 (pharmacogenetics) は常用量で特定の個体に起こる過度の臨床効果・副作用のメカニズムや臨床効果の個体差を解明し、薬物治療の向上を目指してきた分野である。薬理遺伝学 (pharmacogenetics) という用語は Vogel が 1959 年に用いたのが最初とされている²⁹⁾。1950 年代には抗マラリア薬 primaquine によって溶血が起こる個体は glucose-6-phosphate dehydrogenase の活性が欠損しているためであること⁴⁾ や筋弛緩薬である succinylcholine の効果が遷延する個体では butyrylcholinesterase への親和性が低く、dibucaine を用いた簡便な *in vitro* 試験法によって筋弛緩効果が遷延する個体を判別する方法の開発¹⁶⁾ といった「薬理遺伝学の landmark」といえるような研究がなされている。1960 年代にはいわゆる双生児を用いた薬理遺伝学的研究が行われている。例えば、antipyrine, dicumarol の血漿中半減期や nortriptyline の血中濃度が二卵性双生児では必ずしも一致しないのに対して、一卵性双生児では殆どの例で一致することが報告されている^{1,27,28)}。つまり、薬物代謝能の個体差には遺伝的要因が強く関与していることが示唆されたわけである。後述するように

1970年代には debrisoquine, sparteine のような、いわゆる probe drug を用いた cytochrome P450 (CYP) を中心とした薬物代謝酵素活性の個体差に関する研究が進み、1990年代にその分子生物学的背景が急速に解明されたわけである。

2. Cytochrome P450 (CYP) system

CYP は、肝細胞の小胞体 (endoplasmic reticulum) に存在する酵素で、約 500 のアミノ酸からなる分子量 40000~50000 のヘム蛋白質である。現在、ヒトでは 20 種類の CYP のサブファミリーの存在が知られている²¹⁾が、薬物代謝に関連しているのは主に CYP1, CYP2, CYP3 である。表 1 では薬物代謝を考える上で重要な CYP とそれぞれの CYP の分子種によって代謝される薬物等を列挙した。表 1 をみてもわかるように、1つの CYP の分子種によって代謝される薬物は多種多様である。

a) CYP2D6 (Debrisoquine/Sparteine hydroxylase)

CYP2D6 は代表的な基質である debrisoquine, sparteine を用いてその遺伝的多型性が 1970 年代に既に報告^{7,20,26)}されていることもあり、CYP のなかで最も研究がすすんでいる isozyme であるといえる。向精神薬のなかで CYP2D6 がその代謝に関連しているとされるものとしては desipramine, nortriptyline のような 2 級アミン TCA や fluoxetine や paroxetine のような選択的セロトニン取り込み阻害薬、haloperidol のような抗精神病薬がある。Paroxetine は CYP2D6 の強力な阻害作用を持つことが知られている。コーカサス人種とアジア人種では CYP2D6 の活性の分布に差があることも報告されている³⁾。CYP 2D6 の遺伝子変異の研究がすすみ、CYP2D6*3 (A2637 deletion による frame shift)、CYP2D6*4 (G1934 → A による splicing defect)、CYP2D6*5 (CYP2D6 gene の deletion)、CYP2D6*10 (C188 → T による unstable enzyme) が報告¹⁵⁾されている。

b) CYP1A2

CYP1A2 の代表的基質は表 1 に示したように caffeine, theophylline であり、喫煙によって CYP1A2 活性が誘導されることも知られている。CYP1A2 によって代謝される向精神薬としては clozapine^{8,14)}が知られているが imipramine, clomipramine などの 3 級アミン TCA の脱メチル化に関与する^{19,22)}。これは CYP1A2 の強力な inhibitor である fluvoxamine¹³⁾を 3 級アミン TCA に併用した場合の 3 級アミン TCA の血中濃度が上昇すること¹²⁾からもわかる。

c) CYP2C19 (S-mephenytoin hydroxylase)

CYP2C19 は遺伝的多型を示す代表的 isozyme のひとつであるが、代表的な基質として、抗てんかん薬である mephenytoin や proton pump inhibitor である omeprazole が知られている。CYP2C19 によって代謝される向精神薬としては imipramine などの 3 級アミン TCA や diazepam などがあげられる。CYP2C19 の活性欠損者 (poor metabolizer: PM) の頻度には人種差がみとめられる。つまり、アジア人種では PM の頻度は約 13~23%^{3,25)}であるが、コーカサス人種では約 3%^{2,3)}と低い。その遺伝子変異として、CYP2C19m1 (CYP2C19*2)⁶⁾、CYP2C19m2 (CYP2C19*3)⁵⁾が同定されている。

d) CYP3A4

CYP3A4 は CYP の総活性の約 30% を占める¹⁹⁾とされており、薬物代謝における重要な位置を占めるとして注目されてきた。また CYP3A4 は肝だけでなく小腸にも高い活性がみとめられることが報告¹⁷⁾されている。CYP3A4 の代表的基質としては erythromycin があげられるが、CYP3A4 によって代謝される向精神薬としては、midazolam などのベンゾジアゼピン系誘導体、imipramine などの 3 級アミン TCA および carbamazepine のような抗てんかん薬が含まれる。また、carbamazepine は CYP3A4 活性を誘導することが知られている。

表1 チトクローム P450 の isozyme および substrate, inducer (Ketter, et al.¹⁹⁾ より転載)

% of total CYP	CYP2C19		CYP2D6		CYP2E1		CYP3A3/4	
	13%	20%	2%	7%	7%	30%		
Substrate	Clozapine	Citalopram	Codein (hydroxylation, o-demethylation)	Ethanol	Alprazolam	Alfentanil		
	Caffeine	Diazepam (N-demethylation)	Fluoxetine	Acetaminophen	Carbamazepine	Amiodarone		
	Tacrine	Hexobarbital	Haloperidol (reduction)	Chlorzoxazone	Clonazepam	Androgens		
	Tertiary amine TCA (N-demethylation)	Mephobarbital	Paroxetine	Halothane	Codein (demethylation)	Astemizole		
	Propranolol	Moclobemide	Secondary and tertiary amine TCAs (2-, 8-, 8-hydroxylation)	Isoflurane	Diazepam (hydroxylation and N-demethylation)	Cyclosporine		
	Theophylline	Tertiary amine TCAs (N-demethylation)	Venlafaxine (o-demethylation)	Methoxyflurane	Diltiazem	Dexamethasone		
		Omeprazol (5-hydroxylation)	β -blockers	Sevoflurane	Midazolam	Disopyramide		
		S-mephenytoin			Nimodipine	Erythromycin		
					Sertraline	Estrogens		
					Triazolam	Ethosuximide		
					Tertiary amine TCA (N-demethylation)	Lidocaine		
					Verapamil	Loratadine		
						Lovastatin		
						Propafenone		
						Quinine		
						Terfenadine		
Inhibitors	Fluvoxamine	Ketoconazole	Fluoxetine	Diethylthiocarbamate (metabolite of disulfiram)	Diltiazem	Dexamethasone		
	Fluoroquinolones	Omeprazole	Haloperidol		Fluoxetine	Erythromycin		
			Moclobemide		Fluvoxamine	Gestodene		
			Norfluoxetine		Nefazodone	Itaconazole		
			Paroxetine		Norfluoxetine	Ketoconazole		
			Perphenazine		Verapamil	Naringenin (Grapefruit)		
			Sertraline (weak)					
			Thioridazine					
			Quinidine					
Inducers	Cigarettes	Rifampin	Ethanol	Ethanol	Carbamazepin	Dexamethasone		
	Omeprazole		Isoniazid	Isoniazid	Phenobarbital	Phenytoin		
						Rifampin		

3. 精神科領域における薬理遺伝学・ゲノム薬理学の展開

CYPが薬物代謝に重要な役割を果たしているということから、CYPの薬理遺伝学的解析に伴って行われた臨床精神薬理遺伝学的研究はCYPの活性に影響を与える遺伝子変異と各種向精神薬の薬物動態 (pharmacokinetics) との関連の解析がほとんどであった。もちろん、こういった研究はその次の段階として薬物動態の個体差が臨床効果・副作用の個体差を説明できるということを期待して行っていたわけであるが、ここ数年の研究はCYPだけでなく臨床効果・副作用発現に関与すると想定される遺伝子の変異と臨床効果・副作用発現との関連の解析、つまり、薬力学 (pharmacodynamics) 的研究にシフトしてきているのは当然の流れである。

そのひとつの例として、我々の paroxetine によるパニック障害患者の薬物治療に関する薬理遺伝学的研究を紹介したい。未治療のパニック障害患者に1日10 mgの paroxetine を投与した場合、Panic and Agoraphobia Scale (PAS) で評価した投与開始2週後の臨床改善度と paroxetine 血中濃度は有意な逆相関を示し、paroxetine 血中濃度が25 ng/mLを超えた場合には臨床改善度 (PAS得点の減少率) 20%以上を見込めないことが判明した³⁰⁾。また、paroxetineの作用部位であるセロトニントランスポーター遺伝子型 (Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: 5HTTLPR) のS/S型が臨床改善度に有意な影響を与えることがわかった²³⁾。また、paroxetine 血中濃度、性別、年齢、体重、身体合併症・大うつ病性障害・広場恐怖の合併の有無、喫煙、アルコール飲用の習慣、初診時のPAS得点、パニック発作の頻度、5HTTLPR遺伝子型、benzodiazepineの使用、paroxetineの副作用を独立変数として多重回帰分析を行ったところ、paroxetine 血中濃度、5HTTLPR遺伝子型、身体合併症の3つが臨床改善度に有意な影響を与える因子として抽出された²³⁾。つまり、paroxetineのTDMおよび5HTTLPR遺伝子型のgenotyp-

ingは paroxetine によるパニック障害の初期治療反応性の予測に有用である。また、本研究では全症例が10 mgの paroxetine で治療されていたことから、paroxetine 血中濃度が高い症例に対しては、より少量の paroxetine (5 mg) を用いて濃度調節を行う必要があることも示唆される。

気分障害においても薬理遺伝学・ゲノム薬理学的研究の知見の蓄積がなされている。Serrettiらは種々の選択的セロトニン再取り込み阻害薬で治療した気分障害 (大うつ病性障害、双極性障害、双極II型障害、気分変調性障害) の研究結果のメタ解析を行ったところ、5HTTLPR遺伝子型のL/L型ないしはL/S型と病相の寛解に有意な関連があるという結果を報告している²⁴⁾。またKatoらは同様のメタ解析を行い、5HTTLPR遺伝子型のS/S型、5HT2A受容体遺伝子型の-1483 G/G型、102 C/C型が副作用の発現と有意な関係があり、Tryptophan hydroxylase (TPH) 遺伝子型のC/C型、Brain derived neurotrophic factor (BDNF) 遺伝子型のVal/Met型が良好な治療反応性と有意な関係にあることを報告している¹⁸⁾。

結 語

精神科領域以外の分野では、臨床応用という点でかなり有望な薬理遺伝学的研究もみられる。たとえば、proton pump inhibitor+抗生剤による*H. pylori*の除菌率がCYP2C19の遺伝子型で予測でき、CYP2C19遺伝子型によって、proton pump inhibitorの投与量を調節することによって除菌率を向上させることができるというものである⁹⁻¹¹⁾。

我が国の1990年代以降の臨床精神薬理遺伝学的研究は多くの有用かつ有望な知見をもたらしたが、現時点では、上記の*H. pylori*除菌率とCYP2C19遺伝子型の関係のような臨床現場に今すぐ役立つ可能性が高い研究はまだ少なく、今後のこの分野での知見の蓄積に期待したい。

文 献

- 1) Alexanderson, B., Evans, D.A., Sjoqvist, F.: Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. *Br Med J*, 4; 764-768, 1969
- 2) Alvan, G., Bechtel, P., Iselius, L., et al.: Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol*, 39; 533-537, 1990
- 3) Bertilsson, L., Lou, Y.Q., Du, Y.L., et al.: Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mephehytoin. *Clin Pharmacol Ther*, 51; 388-397, 1992
- 4) Carson, P.E., Flanagan, C.L., Ickes, C.E., et al.: Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocyte. *Science*, 124; 484-485, 1956
- 5) de Morais, S.M., Wilkinson, G.R., Blaisdell, J., et al.: Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol*, 46; 594-598, 1994
- 6) de Morais, S.M., Wilkinson, G.R., Blaisdell, J., et al.: The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*, 269; 15419-15422, 1994
- 7) Eichelbaum, M., Spannbrucker, N., Steincke B., et al.: Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol*, 16; 183-187, 1979
- 8) Eiermann, B., Engel, G., Johansson, I., et al.: The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. *Br J Clin Pharmacol*, 44; 439-446, 1997
- 9) Furuta, T., Ohashi, K., Kamata, T., et al.: Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med*, 129; 1027-1030, 1998
- 10) Furuta, T., Shirai, N., Sugimoto, M., et al.: Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*, 5; 181-202, 2004
- 11) Furuta, T., Shirai, N., Takashima, M., et al.: Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther*, 69; 158-168, 2001
- 12) Hrtter, S., Arand, M., Oesch, F., et al.: Non-competitive inhibition of clomipramine N-demethylation by fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)*, 117; 149-153, 1995
- 13) Jeppesen, U., Gram, L.F., Vistisen, K., et al.: Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*, 51; 73-78, 1996
- 14) Jerling, M., Merle, Y., Mentre, F., et al.: Population pharmacokinetics of clozapine evaluated with the nonparametric maximum likelihood method. *Br J Clin Pharmacol*, 44; 447-453, 1997
- 15) Johansson, I., Oscarson, M., Yue, Q., et al.: Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D6 locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol*, 46; 452-459, 1994
- 16) Kalow, W., Genest, K.: A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem physiol*, 35; 339-346, 1957
- 17) Kaminsky, L.S., Fasco, M.J.: Small intestinal cytochrome P450. *Crit Rev Toxicol*, 21; 407-422, 1992
- 18) Kato, M., Serretti, A.: Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, doi: 10.1038/mp.2008.116.
- 19) Ketter, T.A., Flockhart, D.A., Post, R.M., et al.: The emerging role of cytochrome P450 3A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol*, 15; 387-398, 1995
- 20) Mahgoub, A., Idle, J.R., Dring, L.G., et al.: Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet*, 2; 584-586, 1977
- 21) Nelson, D.R., Koymans, L., Kamataki, T., et al.: P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 6; 1-42, 1996
- 22) Nielsen, K.K., Brøsen, K., Hansen, M.G.J., et al.: Single-dose kinetics of clomipramine: Relationship to the sparteine and S-mephenytoin oxidation polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*, 55; 518-527, 1994
- 23) Saeki, Y., Watanabe, T., Ueda M., et al.:

Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder. *Eur J Clin Pharmacol*, 65; 685-691, 2009

24) Serretti, A., Kato, M., De Ronchi, D., et al.: Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*, 12; 247-257, 2007

25) Sohn, D.R., Kusaka, M., Ishizaki, T., et al.: Incidence of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in a Korean population and the interphenotypic differences in diazepam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 52; 160-169, 1992

26) Tucker, G.T., Silas, J.H., Iyuni, A.O., et al.:

Polymorphic hydroxylation of debrisoquine. *Lancet*, 2; 718, 1977

27) Vesell, E.S., Page, J.G.: Genetic control of dicumarol levels in man. *J Clin Invest*, 47; 2657-2663, 1968

28) Vesell, E.S., Page, J.G.: Genetic control of drug levels in man: antipyrine. *Science*, 161; 72-73, 1968

29) Vogel, F.: Moderne Probleme der Human-genetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilk*, 12; 52-125, 1959

30) Watanabe, T., Ueda, M., Saeki, Y., et al.: High plasma concentrations of paroxetine impede clinical response in patients with panic disorder. *Ther Drug Monit*, 29; 40-44, 2007
