

第111回日本精神神経学会学術総会

教育講演

うつ病の「オーダーメイド治療」は、どこまでできているのか？

加藤 正樹（関西医科大学精神神経学教室）

うつ病の生涯有病率は10%で、さらにその15%が自殺と関連しており、社会的、個人的にその対策が急務とされている。しかしながら、抗うつ薬を使用しても反応が乏しい、あるいは副作用が出現しやすい一群が存在し、治療に難渋してしまうため、適切な治療を導ける生物学的指標は臨床からのニーズが高く、遺伝子多型に基づく適切な治療「オーダーメイド治療」をめざしたゲノム薬理 (PGx) 研究から臨床現場への回答が待ち望まれている。では実際にうつ病の「オーダーメイド治療」はどこまでできているのであろうか？ これまでの知見からの仮説によらない、ゲノムワイド関連解析研究では各試験で一致するような遺伝子変異が見いだされていないが、抗うつ薬の血中濃度に影響する薬物動態関連遺伝子に関しては日本人に20%の頻度で存在する肝代謝酵素の遺伝子 CYP2C19 完全欠損者において、いくつかの抗うつ薬で用量の減量が推奨されている。また、血液脳関門で脳内薬物輸送を担い、脳内薬物濃度に影響する P 糖タンパクをコードする ABCB1 遺伝子の変異による薬剤調整の可能性も検証されている。抗うつ薬の薬理作用に直接関与する、薬力関連遺伝子に関してはセロトニントランスポーターにある 5-HTTLPR と抗うつ効果は比較的強い相関があり、個別化医療に利用できる可能性が示唆されている。これらの結果を、実臨床にどう応用するかというトランスレーショナルな検討が課題であろう。本稿では、PGx 研究の現在をわかりやすく解説し、うつ病のオーダーメイド治療がどこまでできているのかを概観してみたい。

<索引用語：個別化治療，抗うつ薬，うつ病，候補因子，反応予測>

はじめに

うつ病の生涯有病率は10%で、さらにその15%が自殺と関連している¹¹⁾。また、その社会的損失費用は年間3兆円以上と推計されており、社会的、個人的にその対策が急務とされている¹⁶⁾。しかしながら、精神科医はこれまでの経験に基づいた主観的なさじ加減で治療薬を選択し投与するのが一般的であり、その結果、効果不十分や副作用などのエラーを経て、適切な治療薬にたどり着くことが多い。すべての患者に対する「ベスト抗うつ薬」

を提案するメタ解析のような方法もあるが、実臨床では、同じ抗うつ薬を投与しても反応が乏しい、あるいは副作用が出現しやすい一群が存在し治療反応の個人差が実感されるわけである。適切な治療を導ける生物学的指標は臨床からのニーズが高く、治療反応性の個人差の一因である遺伝子多型に基づく適切な治療「オーダーメイド治療」をめざしたゲノム薬理 (pharmacogenomics : PGx) 研究から臨床現場への回答が待ち望まれている。

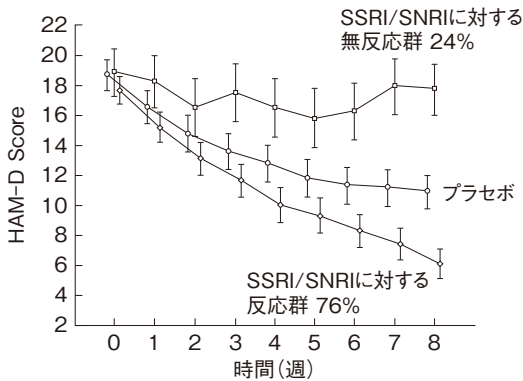


図1 デュロキセチンの臨床治験における、うつ症状の改善経過

7つのRCT (N=2,515) のプール解析, 対象の74%が実薬群, 26%がプラセボ群で, 実薬の62%がデュロキセチン, 38%がSSRIである。(文献4より引用)

I. 個別化治療の必要性

2,515人による7つのデュロキセチンの治験データを使用した治療反応性の経時的な軌跡を検討した研究によると, 図1で示すように選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)/セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) 治療群は, プラセボより有意に良好な反応を示す群が全体の76%であったのに対し, プラセボよりも反応性が明らかに悪く, ほとんど改善していない群が24%いることが示された⁴⁾. このほとんど改善していない24%の症例にはプラセボ投与, つまり抗うつ薬を投与しない方がましであった可能性もある. このように抗うつ薬への治療反応には大きな個人差があり, それぞれの患者に適切な薬剤の使い分けができたら理想的と考えるが, どのように使い分けたいのだろうか? 不安障害, あるいは身体疾患などの併存疾患の有無, 軽症うつ, 不安の強いうつ, 混合性の特徴などのうつ病の特徴, 幼少期の虐待, 気質, 現在の環境など様々な因子が治療反応に関与する一方で, 遺伝因子も, 薬物反応の個人差に寄与していると考えられており, 遺伝情報をあらかじめ把握しておくことによる, 治療反応予測, 個別化治療をめざした研究が活発に行われ, その成果が期待されている.

表1 遺伝情報を個別化治療に利用する根拠とメリット

- ・抗うつ薬の治療反応性には家族集積性がある
- ・双生児研究で抗うつ薬の代謝と遺伝因子の強い関連
- ・DNA サンプルは末梢血や唾液から採取可能
- ・その情報は生涯変わらないため1度の採取で十分
- ・解析費用も高くない

II. 遺伝情報とは

個別化治療に遺伝情報を利用することの根拠, メリットとしては表1に挙げたように, これまでにうつ病, 抗うつ薬の反応と遺伝子多型との間に強い関連がみられたこと, その情報は生涯変わらないため, 1度の採取で, 再燃・再発時にも情報が利用できることなどが挙げられる. そもそも遺伝子とは何なのか. 遺伝子, ゲノム, 染色体, DNAの違いをここで簡単に説明しておく. ゲノムというのはヒトでいうと, 22対の常染色体と1対の性染色体すべてをさす. 染色体とはヒストンというタンパク質にDNAがグルグルと巻き付いて棒状になったものをさす. DNAとはデオキシリボースとリン酸と塩基の化合物で, 塩基には, アデニン (A), グアニン (G), シトシン (C), チミン (T) の4種存在し, その4種がひも状に連なったものであり, 2重らせん構造をとる. 遺伝子とは, そこから合成されるタンパク質など遺伝情報の意味がわかっているDNAの配列をさす. 例えば, セロトニントランスポーターをコードしているDNAの配列はセロトニントランスポーター遺伝子となるが, 全ゲノムのうち遺伝子の部分はほんの数%にとどまる. ジェノタイプ (遺伝子型) とはゲノム配列をさし, フェノタイプ (表現型) とは, 一塩基置換多型 (SNP), insertion, deletionなどにより配列が変異した結果, 配列が変異していない個体との間に現れる (あるいはそう仮定される) 違いをさす. 例えば, 身長や髪の色, 疾患感受性, 薬物・アルコール反応などである.

III. ゲノム薬理 (pharmacogenomics) とは
それぞれの患者で異なる遺伝子多型 (ゲノム配

列)に基づく適切な治療薬の使い分け, すなわちオーダーメイド治療ができるのではないかといった仮説に基づいた研究をゲノム薬理 (pharmacogenomics: PGx) 研究という。ストレスに対する反応として, 視床下部-下垂体-副腎皮質系の一連の反応とそのフィードバック障害, 交感神経系の亢進, 誘発されるサイトカインの上昇やセロトニンやドパミンの量や関連分子の異常, ミクログリアやアストロサイトを介した indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) の上昇, グルタミン酸の遊離, 神経可塑性因子の低下などの一連のカスケードが, うつ病の発症に関連し, 抗うつ薬はこのカスケードに介入し, 障害を改善する働きがあると考えられている。また, それら薬剤は肝臓での代謝や, 血液脳関門でのトランスポートなどを経て標的器官に到達するため, これら薬物動態因子も治療効果に影響している。このような治療効果に関連する分子を構成する遺伝子の違いが, 治療反応の個人差に関連し, それらの候補遺伝子 (candidate gene) の変異を知ることで治療反応を予測しようとの仮説のもと探索していく手法を candidate gene approach という。それに対して, うつ病・抗うつ薬の病態生理には, まだ明確ではない部分が多いため, 既知の情報からの仮説に基づいた candidate gene approach には限界があり, 仮説を必用とせず数万以上の遺伝子多型を網羅的にジェノタイプピングし, それら多型と表現型 (ここでは抗うつ薬への治療反応性) との関連を評価するものを genome-wide approach という。網羅的といえども, 1,000 万以上と考えられているヒトの遺伝子多型すべてをジェノタイプピングするのではなく, アレル頻度が5%以上といった, 一定頻度以上の遺伝子多型の代表的な SNP (tagSNP) を読み取る approach である。近年の解析技術の発展とともに, エクソン領域をすべて読み取るエクソソーム解析や, 全ゲノムをすべて読む次世代シーケンズが可能となっているが, うつ病の治療反応性との関連研究はまだ目立った報告がない。

IV. Candidate gene approach

われわれが遺伝子多型の影響を理解しやすい日常的な現象として, アルコールの影響を例に挙げて説明してみたい。お酒が強いか弱いかに影響する酵素は, アルデヒド脱水素酵素であり, この酵素の活性が低いとアルデヒドの分解が遅延しアルデヒドによる諸症状が発現し, 悪酔いするというわけである。この遺伝子変異は, お酒が強い・弱いだけでなく, アルコール消費量とも相関していることが知られている。この酵素の活性が正常となる遺伝子をもつ割合は欧米人ではほぼ100%であるのに対し, 日本人では約50%となっている。一方, 抗うつ薬の代謝は, 主に肝臓における cytochrome P450 (CYP) ファミリーの CYP2D6, CYP2C19 がかわかっており, これらをコードする遺伝子の多型に基づき抗うつ薬の用量調整を提案したメタ解析がある¹²⁾。CYP2D6 では代謝活性が正常 (*1, *2), 欠損 (*3, *4, *5, *6), 欠損はしていないが活性減少 (*10), があり, 表現型は完全欠損のホモ保持者 (poor metabolizer: PM), 活性減少の*10 ホモ保持者, または完全欠損と正常アレルのヘテロ保持者 (intermediate metabolizer: IM), 正常の*1, *2 が2以上の複製のホモ保持者または, 正常活性とのヘテロ保持者 (ultrarapid metabolizer: UM), それ以外の野生型 (extensive metabolizer: EM) と定義される。CYP2C19 では正常活性 (*1) ホモ保持者は EM, 活性欠損 (*2, *3) のヘテロ保持者が IM, ホモ保持者が PM と定義される。日本人において CYP2D6 の PM, UM の頻度は1%以下である一方 IM が30%存在する。しかしながら, メタ解析の結果からは, この CYP2D6 の IM を考慮した薬剤用量調整を推奨するようなエビデンスは示されていない。ミルタザピンのS-(+)鏡像異性体のクリアランスは CYP2D6 多型に影響を受けることが知られているが, 臨床での影響はまだ明らかではない。CYP2C19 では, 日本人において PM が20%, IM が50%存在する。メタ解析の結果, CYP2C19 の PM で三環系抗うつ薬のスルモンチールの用量を約45%減量, アミトリプチリンや

表 2 抗うつ薬の薬理遺伝メタ解析で治療反応性との相関が認められた遺伝子変異のまとめ

		Total	Asian	Caucasian
5-HTTLPR L/S	Better Response	L	L* or —	L
	Side effect Risk	S	— or S	S
STin2	Better Response	—	12/12	—
	Side effect Risk	—	—	—
HTR1A-1019C/G	Better Response	—	G	—
HTR2A-1438A/G	Better Response	— or G	G	A**
	Side effect Risk	G	G	G
TPH 218A/C	Better Response	C	—	C
GNB3 825C/T	Better Response	—	C	—
BDNF 66Val/Met	Better Response	Met	Met	—**
ABCB1 G2677T/A	Better Response	T/T	—	—
FKBP5rs1360780T/C	Better Response	—	T	C/C

*治療期間を考慮した解析, **1 試験のみの結果
(文献 2, 9, 18 より作成)

クロミプラミンの用量を約 60% 減量し調整することが推奨されている。このメタ解析には含まれておらず CYP2C19 遺伝子多型の影響を受けることで知られているエスシタロプラムの血清濃度に関しては、PM は EM と比し 2 倍高いとの報告がある¹⁵⁾。本邦のエスシタロプラムインタビューフォームにおいては PM の AUC および T1/2 は EM の 2 倍であった。このため、CYP2C19 PM では血中濃度が上昇するため 10 mg を限度にすることが望ましい旨、添付文書でも注意書きが加えられている。しかしながら、臨床試験においては PM で安全性に特別な懸念はなかったと報告されている¹⁵⁾。アルコールに強いか弱いかは代謝酵素の遺伝子変異で比較的単純に説明できたが、うつ病・抗うつ薬には先にも述べたように多因子が複雑に関与していることが知られている。表 2 で示す候補遺伝子においては治療効果、もしくは副作用との関連のメタ解析が報告されている^{2,9,18)}。この中から、ミルタザピンを除くすべての抗うつ薬の標的分子であるセロトニントランスポーター遺伝子 (SLC6A4) と、脳血液関門で薬物の排出を

担っている P 糖タンパクをコードする ABCB1 遺伝子を例に、抗うつ薬の治療反応予測、個別化治療の可能性を考えてみたい。

1. SLC6A4

SLC6A4 のプロモーター部にある 5-HTTLPR 多型は、セロトニン取り込み活性や、転写活性に影響し、また、海馬、扁桃体、前頭葉の灰白質体積や、恐怖に対する扁桃体活性、鉤状束の微細構造整合性とも相関するなど³⁾、PGx 研究において最も研究されている遺伝子変異である。われわれが行ったメタ解析では 5-HTTLPR の 1 型保持者が s/s に比し、SSRI に対して有意に良好な寛解率が認められている (N=745, OR=2.21, CI=1.53~3.21, p<0.0001)¹⁸⁾。2012 年にも最近の試験結果を含んだメタ解析が報告されており、1 型保持者の治療改善率が良好であることが再確認されている¹⁴⁾。われわれはさらに、SSRI とカテゴライズされた薬剤が全く同じ薬理的性質をもつわけではないことから、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
の仮説を立て、5-HTTLPRの影響を考慮したパ
ロキセチン、フルボキサミンの無作為化臨床比較
試験を行った^{6,7)}。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
ずどちらの薬剤も効果的であったが、s/s保持者
においては、フルボキサミンに比しパロキセチン
において有意なうつ症状の改善を認めた。また、
近年発見された5-HTTLPRの近傍にある
rs25531A/G多型のrs25531Gバリエーション(L_G)は、
見た目は1型であるが、機能はほぼs型と同等で
sとして扱われるべきものである。われわれは、
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)パロキセチン、フルボキサミンの臨
床比較をしたところ、s/s型におけるパロキセチ
ンとフルボキサミンの有効性の差(パロキセチン
>フルボキサミン)が5-HTTLPRのみを考慮した
結果よりも強固となり、一方1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⁸⁾。この
ように、5-HTTLPRのl/s変異によるSSRIの反
応性の相違にはrs25531A/Gが影響することが示
され、5-HTTLPRに関する各研究結果の不一致
の一因として、このrs25531A/Gの影響が示唆さ
れた。一方、セロトニントランスポーターを介さ
ずに作用するミルタザピンと5-HTTLPRの報告
はわずかしかないが、この遺伝子変異の影響を受
けない可能性が示唆されている。SSRIやSNRI
は、セロトニントランスポーターに作用して効果
を発現するため、機能的遺伝子変異である5-
HTTLPRのタイプによって効果に違いが出てく
るが、ミルタザピンはそこを介さずに効果が発現
するため、5-HTTLPRのタイプには影響を受け
ないと考えられ、それら遺伝子背景を考慮した個
別化治療への応用が期待される。

2. ABCB1 遺伝子

抗うつ薬の薬理作用点は脳内であるため脳内薬
物濃度の把握は、治療薬の調整に有用であるが、
脳内濃度測定は現実的ではない。そこで、血液脳

関門のゲートキーパーである薬物排出トランス
ポーターのP糖タンパク(P-gp)は、脳内濃度の
指標となる可能性が報告されている。多くの抗う
つ薬は、P-gpを介して排出され、それらの薬剤を
P-gpの基質であるという。一方でミルタザピン
はこれを介さず、P-gpの基質ではない。P-gpの
機能には個人差があり、P-gpをコードする
ABCB1遺伝子の50以上のSNPが個人差、つま
り基質薬物の脳内濃度に影響する可能性が報告
されている¹³⁾。われわれは2008年に、P-gpの基質
であるパロキセチンの治療反応性が、脳内濃度
が高くなると想定される遺伝子型を有する群では、
その他の遺伝子型群よりも良好であったという結
果を報告した。UhrやSarginsonがそれぞれ2008
年と2010年に、同様の検討を行った結果、P-gp
基質薬であるパロキセチンをはじめ他のSSRIに
おいては、われわれの結果と同じく、脳内濃度
が高くなると想定される遺伝子型の群はよく効き、
脳内濃度が比較的低いとされる群は反応が悪か
った(図2)^{17,20)}。一方で、彼らはP-gp基質薬で
ないミルタザピンでも同じ比較をしたが、遺伝子
型が治療反応性に影響を与えず、両群間に差は
認められなかった。このように、薬力学的相違
点のみならず、脳内移行性を調整する薬物動態
学的因子の機能的変化を伴う遺伝子多型の違い
が、治療反応性の差異に関与する可能性も示
唆され、それらいくつかの関連遺伝子を総合
的に評価することが、個別化治療に必要と考
えられる。

V. Genome-wide approach

これまでに、抗うつ薬の治療反応性との関連
を検討した大規模な試験が3つ[STAR*D, Munich
Antidepressant Response Signature (MARS),
Genome Based Therapeutic Drugs for Depres
sion (GENDEP)]報告されているが、これら各試
験およびプール解析で、新規抗うつ薬の治療反
応性において統計学的に有意であった遺伝子変
異は見いだされていない⁵⁾。治療薬やプロ
トコール、患者背景が異なる3つの大規模試
験の結果をプール解析したところで意味のある
結果は出にくい

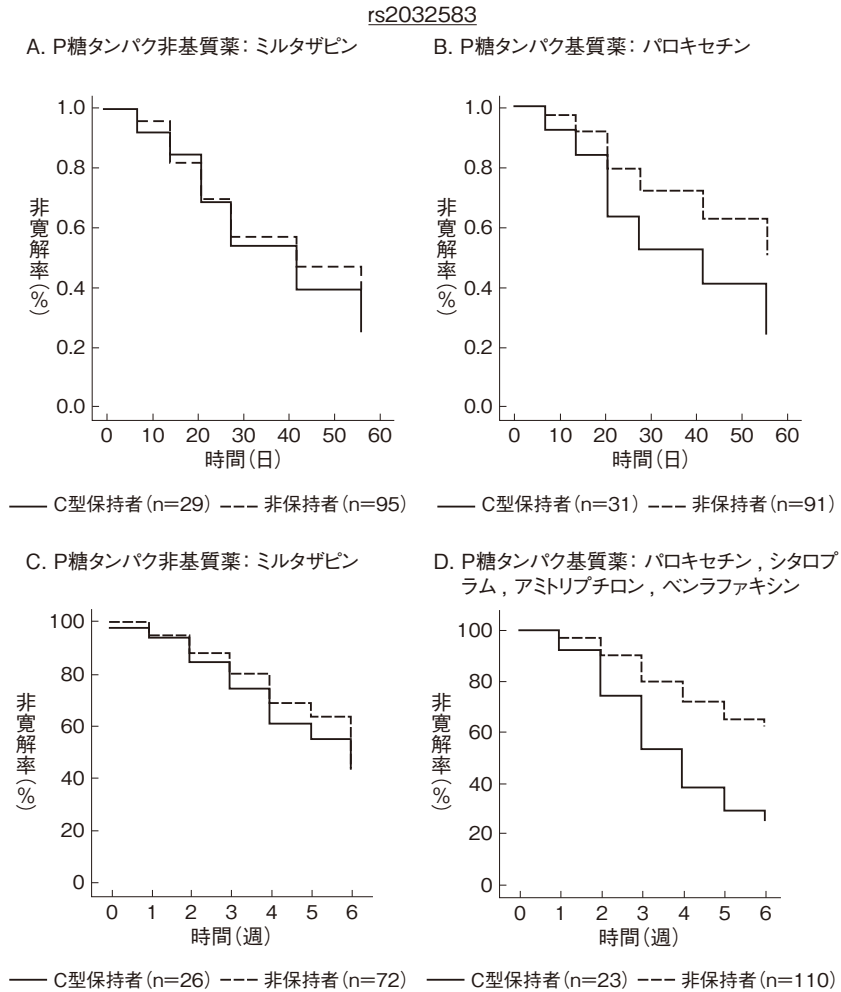


図2 ABCB1 遺伝子多型 >> ABCB1 遺伝子 rs2032583 多型
 A, C は, 非基質抗うつ薬であるミルタザピンの結果. 遺伝子多型群間で差が認められない.
 B, D は基質抗うつ薬の結果. 遺伝子群間で差が認められ, 脳内濃度が高いと考えられる群の方が治療反応性がよい.
 C 型の頻度は欧米人で 30%, 日本人で 20%.
 (A, B は文献 20, C, D は文献 17 より引用)

ではないかと考え, われわれは似通ったプロトコルで行われ, サンプルと臨床評価の質が担保された PGx 研究試験を行っている 8 つの施設で International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC) というコンソーシアムを作り, SSRI で治療されたうつ病患者 865 名を対象として治療 4 週後の治療反応性における GWAS を行った¹⁾. HAM-D の改善率とは VWA5B1 (von Willebrand

factor A domain containing 5B1) 遺伝子の rs56058016 ($p=1.13E-07$) が, 反応率とは NCK-APIL (NCK-associated protein 1-like) 遺伝子の rs3782401 ($p=7.03E-07$) が top hit であったが, genome-wide な有意差には至らなかった. この結果と, これまでの STAR*D と PGRN-AMPS (Mayo Clinic Pharmacogenomic Research Network Antidepressant Medication Pharmacoge-

nomics Study) の同じく治療4週後のデータをあわせて (すべて SSRI データ) メタ解析した結果 ($n=2,394$), HPRTP4 (hypoxanthine phosphoribosyltransferase pseudogene 4) 遺伝子上の rs2456568 と反応率が genome-wide な有意差に至る相関を認めた ($p=5.03E-08$). 他にもうつ病や抗うつ薬の病態生理的観点からも妥当と思われる遺伝子上にある多型も genome-wide な有意差には届かないまでも強い相関を示したが、これまでの GWAS で相関が示された遺伝子とは一致していなかった。こういった試験間で結果が一致しない原因としては、サンプル数や統計手法的な諸問題, STAR*D に代表されるような、莫大なサンプルと引き替えに低下した試験プロトコルの質などが原因と考えられる。われわれの ISPC では引き続き解析を継続しており、随時結果を報告していく予定である。

VI. PGx 臨床実用化への道

治療反応予測の臨床因子として、「早期治療反応性 (early partial improvement: EPI)」での予測可能性が指摘されている。2週間の治療で HAM-D の点数が20%以上の改善を EPI と定義すると、EPI の5~8週後の寛解に対する予測因子としての陰性的中率は95~100%であった¹⁹⁾。つまり、ある抗うつ薬で2週間治療して HAM-D が20%改善していない患者に対して、同じ抗うつ薬を5~8週間継続しても95~100%は寛解に至らないということである。しかし、われわれが日本人サンプルで検討した EPI の陰性的中率は79%であり、薬剤の種類によってもばらつきが認められた。EPI でなくても6週後に寛解する可能性のある20%の患者や薬の種類によるばらつきのことを考えると2週間で抗うつ薬を変えていいものかどうか、治療薬変更を決めきれない結果となった。そこで、われわれはこの EPI を含む、治療反応に影響する可能性のある遺伝因子を多変量解析し、各薬剤で、より精度の高い予測ができないかを検討してみることにした。多変量解析に用いた遺伝子多型は、これまでのメタ解析やわれわれの

RCT で治療反応性と相関があるといわれているものを用い、治療後2週間の EPI と遺伝子多型をあわせて、パロキセチン、フルボキサミン、ミルナシプラン、各薬剤による6週後の HAM-D の改善率の予測式の構築を試みた¹⁰⁾(表3)。その結果、パロキセチンでは、それら諸因子によらず HAM-D の改善率は41.6%、EPI があるとさらに33.9%改善することがわかった ($n=81$, $R^2=0.25$, $p<0.001$)。フルボキサミンでは、諸因子によらず39.3%の改善率が見込まれ、EPI があるとさらに19.8%の改善、セロトニントランスポータープロモーター部多型 (5-HTTLPR) で L をもっているとさらに16.3%の改善、FGF-2 rs1449683C/T 多型で T をもっているとさらに16.4%改善するという予測式が構築できた ($n=42$, $R^2=0.43$, $p<0.001$)。ミルナシプランでは因子によらない改善率が-28.1%と低いが、EPI があると54.4%、セロトニン1A受容体遺伝子 (HTR1A)-1019C/G G/G 保有者はさらに52.8%、アドレナリン α 2A 受容体遺伝子 (ADRA2A) rs1449683C/T C 保有者はさらに14.2%の症状改善予測式が導き出された ($n=45$, $R^2=0.71$, $p<0.001$)。不安、メランコリーなどの、うつ症状の特徴は治療反応予測式の因子としては有用ではなかった。この予測式は、例えばフルボキサミンでは EPI Yes, 5-HTTLPR L と FGF2 T のうち2因子を保有すると約70%の改善が見込めるが、それらが0の場合は40%弱の改善しか見込まれないため変薬の根拠として使用できる。

うつ病の病態生理や分子的なメカニズムはまだはっきりわかっておらず、遺伝子多型と治療反応性との相関にも遺伝薬理学的検討からの明確な回答はまだないが、今ある情報を臨床的に解釈する試みとして、遺伝子多型と EPI で治療反応予測ができる可能性が示唆された。今後このような臨床研究から臨床応用へのトランスレーショナルなさらなる取り組みが重要であると考えられる。

おわりに

PGx 研究においては、遺伝子解析技術は GWAS からすべてのゲノム情報を読み取る次世代シーク

表 3 6 週時における各薬剤の Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) 減少率の予測式

<ul style="list-style-type: none"> ・ PAX ; (n=81, $R^2=0.25$, $p<0.001$) =41.6%+33.9%×A ・ FLV ; (n=42, $R^2=0.43$, $p<0.001$) =39.3%+19.8%×A+16.3%×B+16.4%×E ・ MIL ; (n=45, $R^2=0.71$, $p<0.001$) =-28.1%+54.4%×A+52.8%×C+14.2%×D
--

左の回帰式中のアルファベットと良好な反応を示す遺伝子変異のアレル頻度と EPI の頻度 (各薬剤) を以下に示す

A ; EPI Yes (PAX ; 70%, FLV ; 50%, MIL ; 60%)
 B ; 5-HTTLPR L_A (26.8%)
 C ; HTR1A-1019G/G (4.2%)
 D ; ADRA2A C (51.8%)
 E ; FGF2 T (26.2%)

PAX : paroxetine, FLV : fluvoxamine, MIL : milnacipran,
 EPI : Early Partial Improvement

患者が上記 BOX の A~E の遺伝子や EPI があれば, 治療反応予測式の該当アルファベットに 1 を入れて計算し, それらが無いときは該当アルファベットに 0 を入れて計算する。
 (文献 10 より引用)

エンスへと進化し, 遺伝統計解析手法においては, 複数の遺伝子変異の影響を検討できるポリジェニックコンポーネントスコア解析やパスウェイ解析が行われるなど日々進化し続けている。メチレーションやマイクロ RNA など, DNA にコードされない遺伝関連因子が遺伝子の発現に影響することもわかってきており, そこには幼少期・胎児期の環境から現時点のストレスまで関与している。臨床で実用化できる, 精度の高い個別化治療を実践するためには, それら諸因子を総合的に解析する必要がある。またその予測因子は“有意差”が認められるだけでなく, 意味のある違いを予測できるものなのか, つまり臨床で有用なのかをきっちりと考えることも忘れてはいけない。今後も, 苦しんでいる患者に届くということを意識して, これらの諸因子の総合的な解析を継続していきたい。

なお, 本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Biernacka, J., Sangkuhl, K., Stingl, J., et al. : Pharmacogenomics of SSRI treatment response : Findings of the International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC). American College of Neuropsychopharmacology, 2014, Arizona
- 2) Breitenstein, B., Scheuer, S., Pfister, H., et al. : The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment : a pilot study. CNS Spectr, 19 ; 166-175, 2014
- 3) Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., et al. : Genetic sensitivity to the environment : the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. Am J Psychiatry, 167 ; 509-527, 2010
- 4) Gueorguieva, R., Mallinckrodt, C., Krystal, J. H. : Trajectories of depression severity in clinical trials of duloxetine : insights into antidepressant and placebo responses. Arch Gen Psychiatry, 68 ; 1227-1237, 2011
- 5) GENDEP Investigators, MARS Investigators, STAR*D Investigators : Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder : a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic

studies. *Am J Psychiatry*, 170 ; 207-217, 2013

- 6) 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
- 7) Kato, M., Ikenaga, Y., Wakeno, M., et al. : Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism. *Int Clin Psychopharmacol*. 20 ; 151-156, 2005
- 8) Kato, M., Nonen, S., Azuma, J., et al. : 5-HTTLPR rs25531A>G differentially influence paroxetine and fluvoxamine antidepressant efficacy : A randomized, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 33 ; 131-132, 2013
- 9) Kato, M., Serretti, A. : Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 15 ; 473-500, 2010
- 10) Kato, M., Serretti, A., Nonen, S., et al. : Genetic variants in combination with early partial improvement as a clinical utility predictor of treatment outcome in major depressive disorder : the result of two pooled RCTs. *Transl Psychiatry*, 5 ; e513, 2015
- 11) 川上憲人 : 心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究. 平成18年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業総括研究報告書, 2007
- 12) Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., et al. : Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics : the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*, 9 ; 442-473, 2004
- 13) O'Brien, F. E., Dinan, T. G., Griffin, B. T., et al. : Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier : clinical significance of in vitro and in vivo findings. *Br J Pharmacol*, 165 ; 289-312, 2012
- 14) Porcelli, S., Fabbri, C., Serretti, A. : Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22 ; 239-258, 2012
- 15) レクサプロインタビューフォーム (https://medical.mt-pharma.co.jp/di/file/if/f_lex.pdf) (参照 2016-06-28)
- 16) 佐渡充洋 : うつ病による社会的損失はどの程度になるのか？—うつ病の疾病費用研究—. *精神経誌*, 116 ; 107-115, 2014
- 17) Sarginson, J. E., Lazzeroni, L. C., Ryan, H. S., et al. : ABCB1 (MDR1) polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression. *Pharmacogenet Genomics*, 20 ; 467-475, 2010
- 18) 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
- 19) Szegedi, A., Jansen, W. T., van Willigenburg, A. P., et al. : Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder : a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*, 70 ; 344-353, 2009
- 20) Uhr, M., Tontsch, A., Namendorf, C., et al. : Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*, 57 ; 203-209, 2008

How Far is “Personalized Medicine” for Depression from Clinical Use?

Masaki KATO

Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University

Major depressive disorder is a debilitating disease that imposes significant social and economic burdens due to its 10% life-time prevalence and 15% association with suicide, and so urgent measures are needed. However, not all individuals benefit from antidepressant treatment, and some patients poorly respond or develop side effects. It would be helpful to identify a biomarker that could indicate the best therapeutic tool that is likely to be effective and tolerable for each patient. In this context, a marked effort has been directed toward the search for genetic predictors of drug efficacy in mood disorders over the last few years. However, the present evidence from pharmacogenomic studies does not match those expectations. So, how far is “personalized medicine” for depression from clinical use? It is important to translate the results of such pharmacogenomic studies to better treatment in clinical practice. Here, I provide an overview of pharmacogenomic research results with both a genome-wide approach and candidate approach, and suggest possible ways to apply pharmacogenomic results in clinical settings.

<Author’s abstract>

<**Keywords** : personalized medicine, antidepressant, depression, candidate, treatment prediction>
