

平成12年度

横浜市立大学精神医学教室 助教授 河西千秋

留学先 Department of Medical Laboratory, Science & Technology,  
Division of Clinical Pharmacology, Huddinge University Hospital,  
Karolinska Institute Sweden (2001.5~2002.4)

### －研究テーマ－

「Molecular mechanisms of the interindividual diversity in phenotypes of mental disorders and responses to psychotropic drugs (薬理遺伝学的手法を用いた、精神疾患の表現型・治療反応性の個体差の解明)」

横浜市立大学医学部精神医学教室 河西千秋

共同研究者: カロリンスカ研究所フディング病院臨床薬理学 L. Bertilsson, S. Lundgren

カロリンスカ研究所フディング病院精神科気分障害ユニット H. Ågren

### －研究内容－

#### 【背景】

チトクローム P450 2D6 (CYP2D6) は、数多くの向精神薬の代謝に関与している。CYP2D6 遺伝子には 60 種類を超える多型があり、その基質代謝能と関連している。このうち、遺伝子重複を多型として有する個体では代謝能が著しく高く (Ultrarapid metabolizer)、規定量の基質薬物を投与されても有効血中濃度にとどかず治療効果が得られない場合がある。この重複多型の頻度は民族間で異なり、南欧白人では 5-10% に認めるが、日本人・北欧白人では 1% 以下にしか認められない。Bertilsson ら (1985, 1993) は、高容量の抗うつ薬を治療に要した難治性うつ病の症例で、CYP2D6 遺伝子重複をもち Ultrarapid metabolizer の表現型を示すことを報告した。著者らは、気分障害の症状遷延化における CYP2D6 遺伝子重複の関与を広く調べる目的で、遷延性気分障害多数例において、CYP2D6 遺伝子の主要多型をスクリーニングし、あわせて臨床データを検討した。

#### 【対象と方法】

対象は、Göteborg 大学 Sahlgrenska 病院精神科外来を 1994 年から 99 年の間に受診した気分障害患者のうち、①大うつ病のエピソードにあり、②2種類以上の治療薬物に反応せず (各々 4週間以上のトライアル)、③8週間を超えて改善のないものとした。対象者には精神科医 2 人により *The Schedule for Affective disorders and Schizophrenia* の面接が行われ、ハミルトンうつ病評価尺度のデータが抽出された。診断は DSM-IV に拠った。CYP2D6 遺伝子多型解析には対象者のゲノムを用い、Long PCR により重複と欠失多型を同定し、TaqMan probe (Applied Biosystems) を利用した 5'-nuclease assay により \*3、\*4 多型を同定した。また PCR と RFLP により \*2 多型を同定した。そして臨床データとこれらの遺伝子多型の関連を解析した。なお本研究は、Göteborg 大学医学部倫理委員会の承認を得て対象者の同意をもって行われた。

#### 【結果】

データ解析は、スウェーデン人を中心とする 108 例の北欧白人について行われ、CYP2D6 遺伝子重複を 9 例 (8.3%; 95% CI 3.1-13.5%) に認めた。Poor metabolizer の遺伝子型を有するものは 3 例 (2.8%; 95% CI 0-5.8%) であった。108 例のうち CYP2D6 の基質薬物を投与されていたのは 81 例で、このうち遺伝子重複を 8 例 (9.9%; 95% CI 3.4-16.4%) に認めた。遺伝子重複を有する患者は、重複をもたない患者に比してハミルトンうつ病評価尺度の worst week のスコアが有意に高かった ( $p=0.026$ )。

#### 【考察】

CYP2D6 基質薬物で治療を受けている遷延性気分障害のうち、9.9% に CYP2D6 遺伝子重複を認めたが、これは、これまでに報告された北欧白人の健常者における頻度 (0.8-1.0%) と比べ著しく高い頻度を示した。また重複をもつ患者群ではハミルトンうつ病評価尺度のスコアが有意に高いことが示された。これらの結果から、気分障害の症状遷延化の一部には CYP2D6 遺伝子重複が関与し、Ultrarapid metabolism が薬物治療の効果に、ひいては気分障害の臨床経過に影響を及ぼしている可能性が示唆された。気分障害の各類型において、一定の割合で治療抵抗例が存在するが、これらの一部は、疾患の病態の本質そのものに由来するのではなく、このように、治療薬物への反応応答性に由来するという考え方ができるかもしれない。このように、治療応答性のメカニズムから臨床研究を行うことは、疾患概念を再考する上でも意義のあることと考えられる。

(なお、本研究の内容は、“Kawanishi C et al.: Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. Eur J Clin Pharmacol, 59, 804-807, 2004”に収載されている。その他、留学中に、上記研究と同じ対象について行われたモノアミン受容体遺伝子多型と髄液モノアミン動態、臨床表現型との関連研究については、現在投稿中である。)