

## 5-HT1A 受容体遺伝子多型を用いた Fluvoxamine の治療初期効果予測

鈴木雄太郎、澤村一司、染矢俊幸

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

**[目的]** 抗うつ薬の投与開始から臨床効果発現までにある程度の時間経過を必要とすることは臨床的に大きな問題であるが、近年シナプス細胞体におけるセロトニン 1A (5-HT1A) 自己受容体が SSRI の治療効果発現の遅れと関係している可能性が示唆されている。また、pindolol などの 5-HT1A 受容体アンタゴニストの併用により、SSRI の臨床効果発現が早まる可能性もいくつかの論文で報告されている。一方、5-HT1A 受容体遺伝子にいくつかの遺伝子多型がみつき、これら多型が 5-HT1A 受容体機能に影響を与えられていると考えられているが、これら多型と抗うつ薬の臨床効果との関係を検討した研究はほとんどない。そこで本研究では 5-HT1A 遺伝子多型が fluvoxamine (FLV) の初期臨床効果に及ぼす影響を検討し、有意な結果を得たので報告する。また、近年セロトニントランスポーター遺伝子多型 (5-HTTLPR) と SSRI の抗うつ効果についていくつかの研究が行われているが、明確な結論は得られていない。本研究では FLV の臨床効果と 5-HTTLPR との関係についても検討したので合わせて報告する。

**[対象と方法]** 本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得て行われた。対象は研究内容を文書で十分に説明し、書面にて同意を得たうつ病外来患者 68 名。診断の内訳は大うつ病性障害 57 名、適応障害 6 名、特定不能のうつ病性障害 4 名、その他 1 名であった。初診後 FLV で治療開始し、以後は 2 週間毎に 12 週目まで HAMD・副作用評価をおこない、前回受診時と比較して HAMD 改善率が 40% 未満の場合は FLV を 50mg 間隔で最大 200mg まで増量した。HAMD 得点が 7 点以下となった寛解例についてはその時点での FLV 用量を最終用量とし、以後は増量しないこととした。遺伝子型は 5-HT1A 受容体の Gly272Asp 多型と 5-HTTLPR の L 型、S 型を PCR 法により同定した。

**[結果と考察]** 本研究に参加したうつ病患者 68 名の平均年齢は  $40.9 \pm 15.2$  歳、男性 34 名、女性 34 名であり、初診時 HAMD は平均  $20.1 \pm 5.6$  点であった。遺伝子型の頻度は 5-HT1A 受容体の Gly/Gly、Gly/Asp、Asp/Asp 型はそれぞれ 59、8、1 名であり、これら多型を有する各群間で初診時 HAMD 得点に有意差は認められなかった。

5-HT1A 受容体遺伝子にはいくつかの多型がみついているものの、本邦においては非常に頻度の少ないものが多い。本研究で同定した Gly272Asp 多型は日本人を対象とした研究で最近新しく発見された多型であり (Kawanishi et al, 1998)、本研究における遺伝子頻度は先行研究で報告されているものとほぼ同様であった。5-HTTLPR の S/S、S/L、L/L 型はそれぞれ 45、21、2 名であり、これら多型を有する各群間で初診時 HAMD 得点に有意差は認められなかった。68 名中 9 名が副作用、6 名が原因不明で中断した。中断例を除いた 53 名中、12 週目までに寛解した症例は 32 名、非寛解例は 21 名であった。

1) 5-HT1A 受容体遺伝子多型と臨床効果との関係  
Gly/Gly 群と Gly/Asp 群で初診時と比較した HAMD 改善率を検討したところ、治療開始 2, 8, 10, 12 週間後の HAMD 改善率はそれぞれ  $25.4 \pm 26.9\%$  vs  $50.4 \pm 19.8\%$ ,  $51.4 \pm 38.1\%$  vs  $70.9 \pm 18.7\%$ ,  $57.5 \pm 40.9\%$  vs  $77.1 \pm 15.7\%$ ,  $59.7 \pm 41.1\%$  vs  $80.0 \pm 14.8\%$  であり、Gly/Asp 多型をもつ群でそれぞれ有意に高かった ( $p < 0.05$ )。Gly/Asp 群では治療開始 2 週目においてすでに HAMD 得点が 50% 改善しており、Gly/Asp 多型をもつ個体では特に治療開始初期において FLV に対する反応性が良いという可能性が示唆され、更にこの多型は最終的な HAMD 改善率にも影響を与えていた。また、Asp/Asp 多型の個体 1 名は嘔気の副作用のために 12 週間経過を追えず中断してしまっただものの、初診時 HAMD 得点が 28 点から治療開始 2 週目には 7 点となっていた。Asp/Asp 多型は Gly/Asp 多型よりも更に FLV への反応性が高い可能性も考えられるが遺伝子型の頻度が少ないため、十分な評価を行うためには今後サンプル数を増やして検討する必要があると考えられる。

2) 5-HTTLPR と臨床効果との関係

寛解群、非寛解群それぞれにおいて S/S、S/L または L/L 遺伝子型の割合に有意差はなかった。2 週毎の HAMD 改善の仕方を S/S 型、S/L または L/L 型で比較したが

有意差は認められなかった。

**【結語】** 本結果より、5-HT<sub>1A</sub> 受容体遺伝子多型が SSRI の初期臨床効果を予測する因子となると考えられた。