

## ノルエピネフリントランスポータ遺伝子多型はミルナシبرانの治療反応性を予測する

吉田 契造<sup>1</sup>, 高橋 一志<sup>1</sup>, 樋口 久<sup>1</sup>, 鎌田 光宏<sup>1</sup>, 伊藤 研一<sup>1</sup>, 佐藤 和裕<sup>1</sup>,  
内藤 信吾<sup>1</sup>, 清水 徹男<sup>1</sup>, 伊藤 邦彦<sup>2</sup>, 井上 和幸<sup>2</sup>, 鈴木 敏夫<sup>2</sup>

- 1) 秋田大学医学部精神科
- 2) 秋田大学医学部附属病院薬剤部

セロトニントランスポータ(5-HTT)は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の直接的な作用部位であることから、その遺伝子多型とSSRIの抗うつ効果との関連について研究が行われてきた。最近、新世代抗うつ薬セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬(SNRI)のひとつであるmilnacipranが導入され、その治療効果を予測することはうつ病薬物治療を効率良く行う上で重要である。SNRIは5-HTTだけでなくノルエピネフリントランスポータ(NET)にも作用して抗うつ効果を発現するため、我々はそれぞれの遺伝子多型がmilnacipranの抗うつ効果におよぼす影響について検討した。

大うつ病性障害(DSM-IV)の診断基準を満たし、試験開始前2週間は向精神薬を服用しておらず、Montgomery and Asberg depression rating scale(MADRS)スコアが21点以上の、20歳以上70歳未満の患者96名を対象とした。試験期間中は、brotizolam 0.25?0.5mg/day以外の向精神薬は併用しなかった。Milnacipranを1週目まで50mg/day、以降は100mg/dayの用量設定で、夕食後と就寝前に等量ずつ6週間にわたり投与した。抑うつ症状の変化を、MADRSを用いて投与開始前および1, 2, 4, 6週間後に評価した。試験終了時にMADRSスコアが試験開始前に比べて50%以上低下した患者をresponder、50%未満しか低下しなかった患者をnonresponderと定義した。採血は、試験開始から4週間経過した時点で、就寝前服薬から約12時間後に行った。PCR法を用いて遺伝子型を決定し、高速液体クロマトグラフィーを用いてmilnacipranの血中濃度を測定した。96名の患者が試験に導入され、そのうち86名が試験を終了した。6名の患者がpoor complianceのため解析対象から除外され、最終的に解析対象となったのは80名、その内訳は外来患者49名:入院患者31名、男性28名:女性52名であり、平均年齢は51.4 ± 12.2歳であった。Responder群とnonresponder群の間で、性別、年齢、前病相回数、メランコリアの有無について有意差はみられなかった。

NET T-182C 多型各遺伝子型患者群における MADRS スコアの経時変化では、C/C 型患者群においてスコアが減少しにくい傾向があったが、各遺伝子型患者群の経時変化は有意差を呈するに至らなかった。Responder および nonresponder 群における遺伝子型分布については、responder 群では T/T 型の患者が 46%を占めたのに対して、nonresponder 群では 23.3%に過ぎず、有意差がみられた。対立遺伝子頻度においても、responder 群では T 型が 72%であるのに対して、nonresponder 群では 55%であり、有意差がみられた。これらの結果から、T 型対立遺伝子の存在が優れた抗うつ効果に關与している可能性が示唆された。

NET G1287A 多型各遺伝子型患者群における MADRS スコアの経時変化では、A/A 型患者群と G/A 型患者群の間に有意差がみられ、A/A 型患者では抗うつ効果の発現が遅れる可能性が示された。Responder および nonresponder 群の間では、遺伝子型分布・対立遺伝子頻度のいずれにも有意差はみられず、G1287A 多型は抗うつ効果の発現時期に影響をおよぼすが、最終的な治療反応性には影響を与えないことが示唆された。

5-HTTLPR および 5-HTTVNTR 多型に関しては、各遺伝子型患者群の間で MADRS スコア経時変化に有意差はみられず、また、responder 群と nonresponder 群の間で遺伝子型分布・対立遺伝子頻度のいずれにも有意差はみられなかった。これらの多型は抗うつ効果発現の経時変化にも、最終的な治療反応性にも影響を与えないことが示唆された。

本研究は、NET 遺伝子多型は milnacipran の抗うつ効果に影響をおよぼし、5-HTT 遺伝子多型は影響をおよぼさないことを示した。NET T-182C 多型の T 型対立遺伝子は優れた抗うつ効果に關連し、G1287A 多型の A/A 遺伝子型は抗うつ効果発現の遅れに關連していた。T-182C 多型によりどのような機能的变化が生じるのかについては、現在のところ明らかでない。その知見が報告されれば、今回の研究結果の理解に役立つだろう。G1287A 多型は silent mutation と報告されている。しかし、ノルエピネフリン代謝物である MHPG の髄液中濃度は G/G 遺伝子型の患者で有意に高かったと報告されている。G1287A 多型は未知の functional mutation と遺伝的不均衡の關係にある可能性がある。MHPG の髄液中濃度が高いということは、ノルエピネフリンの再取込みおよび

分解が活発に行われている状態が考えられる。A/A 遺伝子型の患者では元来再取込みが不活発なため、再取込み阻害による薬理効果がゆっくりと現れてくるのかもしれない。Milnacipran を投与した場合に、SSRI の場合と異なり 5-HTT 多型が抗うつ効果に影響を及ぼさない機序は明らかでなく、議論のあるところである。