

SSRI の効果・副作用における fibroblast growth factor (FGF2)遺伝子多型の影響

Effect of basic fibroblast growth factor (FGF2) gene polymorphisms on SSRIs treatment response and side effects

加藤正樹^{1,2}、奥川 学¹、分野正貴¹、嶽北佳輝¹、南畝晋平³、鉄尾真司³、西田圭一郎¹、東 純一³、木下利彦¹、Alessandro Serretti²

1. 関西医科大学精神神経学教室
2. Institute of Psychiatry, University of Bologna
3. 大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野

【はじめに】

抗うつ薬服用後数時間でモノアミンシステムの生化学的変化が起こるにも関わらず、抗うつ効果発現までには、通常 2~4 週間を要し、また、十分な用量の抗うつ薬による治療においても、約 4 割のうつ病患者は症状が十分に改善しない。この抗うつ効果のタイムラグと個人差の原因の一つに神経可塑因子の関与が考えられており、神経可塑因子の遺伝子多型は、抗うつ効果予測の候補因子にふさわしいと考えられる。FGF2 は BDNF 同様、神経可塑因子の 1 つであり、うつ病患者の前頭葉や海馬で減少しており、抗うつ薬や ECT で増加し、障害されたカテコラミン神経の修復に関わっている事が報告されている。FGF2 遺伝子には、mRNA やタンパク質の表出量と相関する機能的多型があり、我々は、その機能的変化と抗うつ効果との相関の可能性に着目し、この機能的遺伝子多型を含む 5 つの tag SNP と大うつ病患者における SSRI への反応性との関係を検討した。

【方法】

関西医科大学精神神経科に通院中または入院中のうつ病患者 162 名を対象に、paroxetine (n=101)もしくは、fluvoxamine (n=61)による治療を開始し、治療開始時と 2、4、6 週後にハミルトンうつ病評価尺度(以下、HAM-D)の総スコアを評価し、スコア変化率と「response rate」(治療により 50%以上スコアが改善した患者の割合)、副作用による中断率を算出した。コンプライアンスの評価として各薬剤の血漿濃度を測定した。候補遺伝子多型選択方法は、機能的多型である rs1449683 の他、機能的な変化との相関の可能性の高い promoter, exon, 3' UTR 領域にあり、minor allele frequency が 10%以上という条件のもと、国際 HapMap プロジェクトの日本人のデータセットより tag SNP を導いた。その結果解析対象となった遺伝子多型は rs1449683(exon1), rs308447,rs308393(promoter region), rs1048201, rs3747676 (3' UTR) の 5 つであった。単一 SNP 解析では、連続変数との相関には ANCOVA を、バイナリ変数との相関には logistic regression analysis を行った。Haplotype analysis には“R”ソフトを用いた。共変量として年齢、性別、投与量、HAM-D baseline, SSRI の種類が考慮された。この研究は実施期間の倫理委員会の承認を得、すべての対象患者に対し研究内容を口頭および紙面で説明し同意を得た。

【結果】

最終的な解析対象は 144 名であった。単一 SNP 解析で rs1449683T(p=0.010)と rs308393C(p=0.029)保持者が SSRI に有意に奏効していた。また、rs1048201T と副作用による中断率との有意な相関(p=0.010)を認めた。Haplotype 解析では rs308447T-rs308393C-rs1449683T haplotype と高い response rate (p=0.012)、rs1048201T-rs3747676T haplotype と高い中断率(p=0.015)に有意な相関を認めた。

【結語】

興味深い神経可塑性因子である FGF2 と SSRI の効果を検討した世界初の試みであり、今後の薬理遺伝分野に新たな情報を提供し、今後、FGF2 が抗うつ効果との関連するターゲットとして注目の可能性を示唆する研究であると考えられる。