

論 文 内 容 要 旨

題目 Calcium Signaling Pathway Is Associated with the Long-Term Clinical Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) and SSRI with Antipsychotics in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder

(強迫性障害におけるセロトニン再取り込み阻害薬治療および抗精神病薬付加療法への治療反応性はカルシウムシグナリングパスウェイと関連する)

著者 Hidehiro Umehara, Shusuke Numata, Atsushi Tajima, Akira Nishi, Masahito Nakataki, Issei Imoto, Satsuki Sumitani, Tetsuro Ohmori

平成 28 年 6 月 9 日発行 PLOS ONE 第 11 巻第 6 号
e0157232 に発表済

内容要旨

【背景・目的】強迫性障害の治療法として、三環系抗うつ薬やセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 単剤による薬物療法、および、抗精神病薬付加による効果増強療法が行われている。しかしながら、SSRI や三環系抗うつ薬に反応するものは 40–60% 程度に留まり、反応しないもののうち抗精神病薬付加による増強療法によって反応するのはそのうちの 30% 程度である。これまでに強迫性障害の治療反応性を予測する薬理遺伝学的研究は複数報告されているが、一致した見解は得られていない。申請者らは、強迫性障害患者の薬物反応性の背景にある生物学的な違いを明らかにしたいと考え、強迫性障害の薬物反応性とゲノムワイドな遺伝子多型の関連研究を行った。

【方法】徳島大学病院を受診した強迫性障害 96 名を対象とし、グループ A: SSRI に反応した群、グループ B: SSRI に反応しなかったが非定型抗精神病薬付加療法に反応した群、グループ C: SSRI に反応せず非定型抗精神病薬付加療法にも反応しなかった群、の 3 群に患者を区分した。薬物反応性は Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) で評価した。患者の平均追跡期間は 13.1 カ月だった。遺伝子型の決定は Illumina 社製の HumanOmniExpress-24v1-0 BeadChip (695, 789 SNP) と iScan を用いて行った。Quality Control を行い、

様式(8)

最終的に 93 名の強迫性障害患者の治療反応と 505,934 SNP とを使用して関連解析を行った。従属変数を SSRI 治療反応性(グループ A vs. グループ B+C)、非定型抗精神病薬付加療法反応性(グループ B vs. グループ C)とし、独立変数をそれぞれの SNP のアレルの相加モデルを想定して、共変量に性別、年齢、発症年齢、治療開始時の Y-BOCS の得点を入れてロジスティック回帰分析を行った。パスウェイ解析には、Improved Gene Set Enrichment Analysis for Genome-wide Association Study (i-GSEA4GWAS) を用いた。

【結果】

- 1) ゲノムワイド水準 ($p=5 \times 10^{-8}$) を満たす薬物反応性関連遺伝子多型は認めなかったが、示唆的水準 ($p=0.001$) を満たす遺伝子多型を SSRI 反応性において 178 個、非定型抗精神病薬付加療法反応性において 1 個同定した。
- 2) パスウェイ解析では、SSRI 反応性に関連する 8 つのパスウェイと、SSRI への非定型抗精神病薬付加療法反応性に関連する 5 つのパスウェイを見出した(false discovery rate (FDR) $q < 0.05$)。これらのうち、カルシウムシグナリングパスウェイは、SSRI 治療および抗精神病薬付加療法の両方の反応性に共通して関連があることを明らかにした。

【考察】SSRI 治療反応性にカルシウムシグナリングパスウェイが関わるという結果は、SSRI がニューロンやアストロサイトやマクログリアのカルシウムシグナリングに影響を与えるという報告と関連すると推定される(Schipke ら 2011、Du ら 2014)。また、抗精神病薬付加療法にカルシウムシグナリングパスウェイが関わるという結果は、抗精神病薬がマクログリアの細胞内カルシウムシグナリングに関わるという報告や SSRI と抗精神病薬の併用がラットの前頭葉やヒトの単球でカルシウムカスケード構成成分に選択的に影響を及ぼすという報告と矛盾しない(Mizoguchi ら 2014、Chertkow ら 2007、De Bartolomeis ら 2013)。これらの結果は、強迫性障害の薬物反応性を規定する生物学的な機序の解明に寄与すると思われた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1319 号	氏名	梅原 英裕
審査委員	主査 玉置 俊晃 副査 六反 一仁 副査 佐々木 卓也		

題目 Calcium Signaling Pathway Is Associated with the Long-Term Clinical Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) and SSRI with Antipsychotics in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder

(強迫性障害におけるセロトニン再取り込み阻害薬治療および抗精神病薬付加療法への治療反応性はカルシウムシグナリングパスウェイと関連する)

著者 Hidehiro Umehara, Shusuke Numata, Atsushi Tajima, Akira Nishi, Masahito Nakataki, Issei Imoto, Satsuki Sumitani, Tetsuro Ohmori

平成 28 年 6 月 9 日発行 PLOS ONE 第 11 巻第 6 号
e0157232 に発表済

(主任教授 大森 哲郎)

要旨 強迫性障害の薬物治療には、三環系抗うつ薬やセロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)単剤治療や、これに抗精神病薬を付加する増強療法がある。強迫性障害の薬物治療反応性における遺伝子多型との関連研究は、使用薬物の作用機序に基づきセロトニン系やドーパミン系の候補遺伝子多型を用いた研究が行われてきているが、これまでに一致した結果は得られていない。申請者らは、強迫性障害患者の薬物反応性に関わる新たな知見を探索するために、仮説によらないゲノムワイドな数十万の遺伝子多型を同時に解析するゲノムワイド関連解析という手法を用いて、強迫性障害

の薬物反応性と遺伝子多型との関連を検討した。

96名の強迫性障害患者を対象に、illumina社製のHumanOmniExpress-24v1-0 BeadChip (695,789 Single Nucleotide Polymorphism (SNP)を搭載)を用いて遺伝子型を同定した。Quality Controlの結果、505,934 SNPと93名の強迫性障害患者を関連解析に用いた。解析は従属変数をSSRI治療反応性と非定型抗精神病薬付加療法反応性として、独立変数をそれぞれのSNPの相加モデルを想定し、共変量に年齢、性別、発症年齢、Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale score (baseline)を用いて、ロジスティック回帰分析を行った。続いて、ゲノムワイド関連解析の結果をImproved Gene Set Enrichment Analysis for Genome-wide Association Studyを用いてパスウェイ解析を行った。得られた結果は以下の通りである。

- 1) 個々の遺伝子多型においては、ゲノムワイド水準 ($p=5 \times 10^{-8}$) を満たす薬物反応性関連遺伝子多型は認めなかったが、パスウェイ解析では、SSRI反応性に関連する8つのパスウェイと、抗精神病薬付加療法反応性に関連する5つのパスウェイを見出した(false discovery rate $q < 0.05$)。
- 2) 同定されたパスウェイ解析のうち、カルシウムシグナリングパスウェイは、SSRI治療反応性および抗精神病薬付加療法の両方の治療反応性に共通して関連があることを明らかにした。

以上の結果は、強迫性障害の薬物治療反応性の違いに、いくつかの生物学的要因の違いが関連している可能性を示唆している。強迫性障害の薬物反応性の生物学的な機序解明の一助となる知見であり、学位授与に値すると判定した。