

統合失調症における個別化医療を目指して  
-新規抗精神病薬ルラシドンのゲノムワイド関連研究から-

Towards personalized medicine in schizophrenia -A genome-wide association study of treatment response to the atypical antipsychotic drug, lurasidone

東京大学

派遣期間

研究機関

研究指導者

吉川 茜

2015年4月1日～2017年3月31日

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Ward building,  
#7-100, 303E, Chicago Ave., Chicago, IL, 60611

United States

Prof. Herbert Y Meltzer

**Background:** Schizophrenia (SCZ) is a heterogeneous disorder with diverse genetic contributions to its etiology and treatment. To achieve personalized medicine in SCZ, it is necessary to develop sensitive and specific biomarkers which enable clinicians to predict response to antipsychotic drugs (APDs). To identify genetic biomarkers associated with APD response, we conducted a genome-wide association study (GWAS) of treatment response to lurasidone. **Methods:** GWAS on 171 Caucasian patients and 131 African-American patients with SCZ from two clinical trials was conducted. Treatment response was quantitatively evaluated by change in PANSS-Total from baseline to last observation carried forward at 6 week. **Results:** We identified common variants in synaptogenic adhesion and scaffolding genes as the top predictors of treatment response. Most of these genes and associated pathways were previously linked to SCZ, suggesting lurasidone might exert its effect through targeting risk genes for the disease itself. Some of the top SNPs were potential cis-eQTLs. The expression of some of the top hits was significantly inversely correlated with that of HTR7, the major target of lurasidone. **Discussion:** Our non-hypothesis driven GWAS study identified genetic biomarkers which predicted treatment response to lurasidone. A number of genes identified here are associated with synaptic plasticity and activity-dependent synaptogenesis.

## 研究目的

統合失調症は異種性を有する精神疾患の1つであるが、その病態および抗精神病薬の治療反応性においては遺伝学的要因の関与が認められる。統合失調症における治療においては、現在、治療反応性を予測する臨床的に有用な生物学的マーカーの確立が未だ不十分であり、個別化医療には結びついていないのが現状である。個別化医療とは、治療の最適化を実現するために、患者の遺伝的背景・生理状態を考慮した有効かつ副作用の少ない治療法を個々に提供することであるが、予後改善のためには、疾患の予防・予後予測・治療反応性の予測についても臨床的

に有用なマーカーの確立が急務である。“Trial and error”型の抗精神病薬の治療選択が行われているのが現状であり、ガイドラインは存在するものの、精神科医の判断や経験など裁量が抗精神病薬の決定において占める部分も少なくない。治療の失敗は患者や家族の苦悩を長引かせることにとどまらず、自殺や他害のリスクを高め、アドヒアランスの低下につながる重要な事態を引き起こしかねない。ルラシドンは米国における統合失調症の臨床治験においてプラシボに比し有効性が認められた新規抗精神病薬の1つであり、ドパミン2受容体よりもセロトニン2A受容体への親和性が高く、セロトニン7受容体や1A受容体に対しても比較的高い親和性を有する抗精神

病薬である[4]。

## 研究経過

当初、統合失調症におけるバイオマーカーの探索として NMDA 受容体機能低下仮説に基づき、T リンパ球に発現する NMDA 受容体におけるサブユニットスイッチング異常を想定して研究を継続していたが、実験手技上の困難に遭遇したため、新たに、精神疾患におけるバイオマーカーとして実践的に臨床において患者に還元されうるものとの観点から再検討を行い、治療反応性を予測する生物学的マーカーの探索へと方針転換した。

そこで我々の研究グループは統合失調症患者における治療反応性を予測する一塩基多型 (SNPs) を網羅的に探索するため、ゲノムワイド関連研究を行う方針とした。民族/人種によりアレル頻度 Minor Allele Frequency (MAF) が異なることから、遺伝学的なバイオマーカーを探索する際には人種による違いを考慮する必要がある。我々はまず、主成分分析により白人およびアフリカ系アメリカ人、それ以外を同定し、白人であることが証明された 171 名について Affymetrix 6.0 SNP array を用いてルラシドン (Latuda) への 6 週間後の治療反応性に関するゲノムワイド関連研究を行った。なお、171 名はこれまで PI [2]および H.A. Nasrallah [3]主導により行われたルラシドンの randomized-clinical trial への参加者の中から、遺伝子研究への協力についても十分に説明インフォームドコンセントの得られた患者群を対象とした。また、本研究は Northwestern 大学 Feinberg School of Medicine の倫理委員会にて承認を得ており、規定が遵守され実施された。

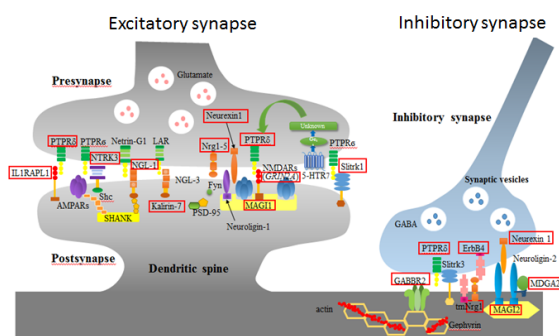
治療反応性については主に陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS ; Positive and Negative Syndrome Scale) スコアを用いて評価し、5-factor-model に基づき、6 週間にわたる治療による陽性症状、陰性症状、気分症状、解体症状、興奮性の改善についても dimension 別に評価がなされた。また、131 名のアフリカ系アフリカ人についても同様に治療反応性を予測する生

物学的マーカーの探索を行い、両者に共通する遺伝子あるいは分子に注目し、人種を超えた抗精神病薬の未知の作用機序についても考察することとした。

SNP の imputation は IMPUTE2 および SHAPEIT を用いて行った。患者は全て急性期あるいは幻覚妄想状態が再燃し、陽性症状が比較的重度の群を対象としている。

解析の結果、我々はルラシドンの治療反応性を予測する SNPs が主にシナプスの正常な機能に必須であるシナプス接着因子や scaffolding protein をコードする遺伝子内に存在することを突き止めた。我々の研究グループは以前、治療抵抗性統合失調症患者群におけるクロザリル (クロザピン) の治療反応予測を可能にする遺伝子マーカーとして Neurexin1 (NRXN1) における SNP を報告したが、これはルラシドンの治療反応性においても追試された。その他の治療反応性を予測する SNPs として、Neuregulin1/3 (NRG1/3), KALRN, そして神経細胞特異的スプライス制御因子として知られる *RBFOX1* における SNPs を同定した (Fig.1)。興味深いことにこれらのほとんどの分子はこれまでに統合失調症の病態において関連が報告されてきたものであった。

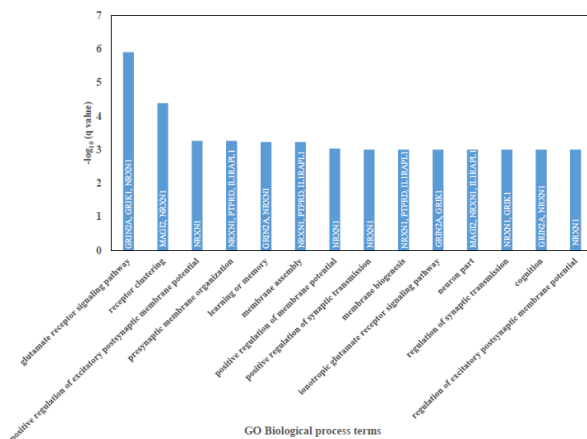
Fig.1 Identified genetic biomarkers



引き続いて我々は統合失調症死後脳 (背外側前頭前野 ; DLPFC) においてこれらの遺伝子の発現変化について調べたところ変化を示しているものがほとんどであった。さらにこれらの SNPs のいくつかは cis-eQTL 解析において遺伝

子発現に変化を及ぼす可能性が示唆された。また、これらの検出された SNPs の存在する遺伝子の発現は脳内におけるセロトニン7受容体の発現と逆相関している可能性が示唆された。Pathway 解析においては、グルタミン酸神経伝達者が top hit として同定された (Fig. 2)。

Fig.2 Pathway analysis for identified biomarkers



## 考察

我々は仮説によらない抗精神病薬の治療反応性におけるゲノムワイド関連研究を通して、白人の急性期統合失調症患者 171 名およびアフリカ系アメリカ人統合失調症患者 131 名におけるルラシドンの治療反応性を予測する遺伝学的マーカーの探索を行い、シナプスの正常な機能に必須と考えられるシナプス接着因子、シナプスにおける神経細胞特異的スプライス制御因子において遺伝子発現に影響を与える可能性が示唆される SNPs を同定した[1]。この結果は、ルラシドロンがセロトニン 1A, 2A, 7 受容体やドパミン D2 受容体への結合をトリガーとして、これらのシナプス関連分子の機能を修飾することで抗精神病薬としての効果を発揮している可能性を示唆する。現在本研究はより大多数のコホートをを用いた追試結果の解析が進行中であり、再現性が既に確認されているものもある。これらの治療予測に関わる因子は

いずれ抗精神病薬の未知なるターゲットとして治療効果をもたらす経路に関する洞察をも提供し、新規抗精神病薬の開発につながることを期待したい。

## 研究の発表

1. A. Yoshikawa, J. Li, H.Y. Meltzer: Identifying genetic markers associated with treatment response to lurasidone – A Genome-Wide Association Study on two independent clinical trials. San Diego, USA, 2017, Society for Neuroscience
2. A. Yoshikawa, J. Li, H.Y. Meltzer: Towards personalized medicine in schizophrenia -A genome-wide association study of treatment response to the atypical antipsychotic drug, lurasidone - (3<sup>rd</sup> Prize) , Chicago, IL, USA, 2017, ASPET
3. A. Yoshikawa, J. Li, H.Y. Meltzer: Towards personalized medicine in schizophrenia -A genome-wide association study of treatment response to the atypical antipsychotic drug, lurasidone – Oral Presentation, Chicago, IL, USA, 2016, Grand Rounds, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Psychiatry and Behavioral Sciences.

## 誌上発表

1. Jiang Li, Akane Yoshikawa, and Herbert Y. Meltzer | Genetic predictors of antipsychotic response to lurasidone identified in a genome wide association study and from schizophrenia risk genes, Schizophrenia Research, 2017[1]

## 参考文献

- [1] J. Li, A. Yoshikawa, M.D. Brennan, T.L. Ramsey, H.Y. Meltzer, Genetic predictors of antipsychotic response to lurasidone identified in a genome wide association study and by schizophrenia risk genes, *Schizophrenia research* (2017).
- [2] H.Y. Meltzer, J. Cucchiaro, R. Silva, M. Ogasa, D. Phillips, J. Xu, A.H. Kalali, E. Schweizer, A. Pikalov, A. Loebel, Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-and olanzapine-controlled study, *American Journal of Psychiatry* 168 (2011) 957-967.
- [3] H.A. Nasrallah, R. Silva, D. Phillips, J. Cucchiaro, J. Hsu, J. Xu, A. Loebel, Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study, *Journal of psychiatric research* 47 (2013) 670-677.
- [4] M. Sanford, Lurasidone, *CNS drugs* 27 (2013) 67-80.