

## ＜研究紹介＞

### うつ病のプレジジョンメディスン

#### 1人ひとりにマッチしたうつ病治療を GUNDAM 研究に託して

#### Precision medicine for depression

#### GUNDAM research for appropriate treatment of depression for each individual.

加藤正樹\*

Masaki Kato

#### I. うつ病治療の unmet medical needs

うつ病は生涯有病率が10%、さらにその15%が自殺と関連しているとされる、社会的、個人的にその対策が急務とされる疾患である。プレジジョンメディスンとは、遺伝背景をはじめとする、疾患・治療反応に関連するバイオマーカーやパスウェイ他、患者の詳細な臨床背景や疫学因子などに基づき、データサイエンスを駆使し、個人に適切な精密な医療を行うことを目指した概念である。その根幹となるのは、Pharmacogenomics(PGx)といった、薬物治療という介入に対する反応(効果・副作用)に関連のある遺伝背景を探求する研究となる。

うつ病診療においては、決められた診察時間内に診断を行い、経験と知識、診療ガイドラインに基づき、多くの治療法から、その患者に適切な治療を選択することが行われる。その選択された治療が、見立てと異なり、効果が不十分な場合や副作用が生じてしまうことも少なくなく、試行錯誤の末、長い期間をかけてその患者に適切な治療にたどりつくことになる。この治療プロセスの改善がプレジジョンメディスンに期待されている。本稿では、1人ひとりにマッチしたうつ病治療を目指し我々が行った Genetic Utility Needed for Depression Antidepressant Medication (GUNDAM)研究を紹介したい。

#### II. GUNDAM 研究の概要と試験デザイン

GUNDAM 研究<sup>1)</sup>は、未治療のうつ病患者(n=154)を対象とし、抗うつ薬であるミルタザピン(MIR)と選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)を用いたランダム化比較試験(RCT)をベースとしている。MIRとSSRIはどちらも高い有用性があり世界各国のガイドラインにおいて、うつ病治療の第一選択薬として推奨されているが、作用機序や臨床効果の印象が大きく異なる抗うつ薬である。

書面及び口頭にて同意を得た未治療のうつ病患者を無作為にMIRもしくはSSRIに割り付け、4週間の治療を行い、ここで改善が得られてない場合(non-response)、そのまま4週以降も同じ薬剤を継続する群と両薬剤を併用する群に再度無作為に割り付け、さらに4週間の治療を

---

\* 関西医科大学精神神経科学講座

行った(図1)。ここで改善が得られた場合(response)は同薬剤を単剤で継続する。抑うつ症状の評価はハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)で、有害事象はUKU 副作用評価尺度にて行った。0週時、4週時、8週時に採血を行い、そこからDNA、ミトコンドリアDNA、micro RNA、サイトカインやNMDA受容体関連蛋白などのバイオマーカーを抽出した。0週時にはさらに定量脳波測定と、臨床評価として、NEO-FFI 人格検査 (Revised NEO Personality Inventory Five Factor Inventory)、過去の虐待歴などを評価している。

GUNDAM で解決を試みた臨床疑問は以下の通りである。

1. 未治療うつ病の急性期治療において、MIR と SSRI のどちらが優れているか?
2. 治療開始4週後の response(治療開始後の改善率 50%以上と定義)は8週目の症状寛解の予測因子となりうるか?
3. 4週目の response に至らない患者に対する MIR と SSRI の併用療法は、各単剤療法よりも良好な転帰に寄与しうるか?
4. 遺伝的因子、miRNA などのバイオマーカー、人格、過去の虐待歴などの、生物学的・臨床的因子と治療反応が関連し、それら因子に基づくうつ病患者のサブグループ化は可能か?

GUNDAM は、上記4つの臨床疑問へ回答を導き出し precision medicine につなげるプロジェクトである。以下にその成果の一部を紹介する。

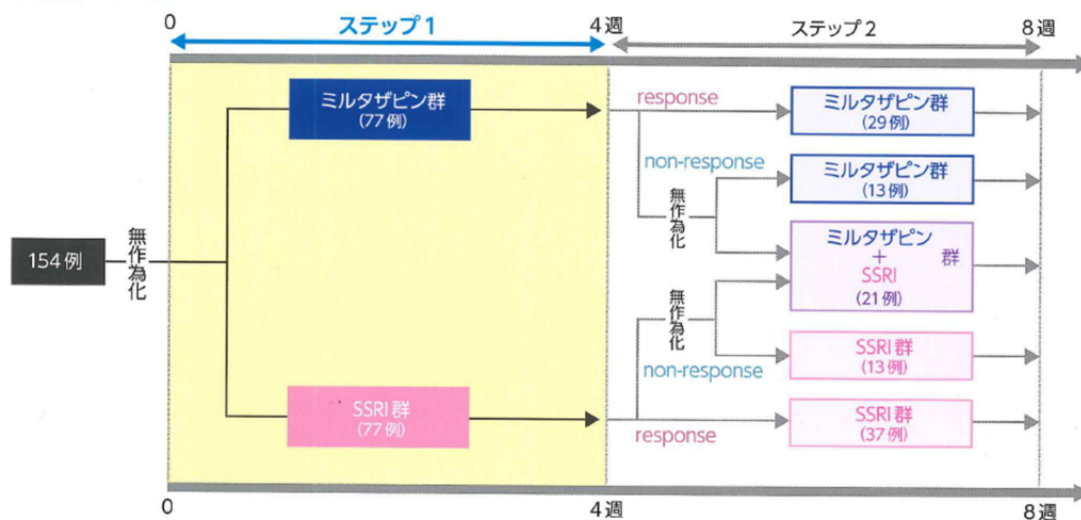


図1. GUNDAM 研究の薬剤割り付けデザイン

### Ⅲ. ミルタザピン vs SSRI の臨床効果比較

#### 1. 抗うつ薬によりどのような治療反応の特徴があるのか？<sup>1)</sup>

4週目の単剤治療において、ミルタザピンはSSRIと比較して有意に早い寛解効果が示された。副作用において、眠気はミルタザピンの方が高く、消化器症状はSSRIの方が高かった。4週目のnon-responseに対し、ミルタザピン併用療法はSSRI単剤療法よりも6週目と8週目どちらも抑うつ症状の有意な改善を示した。単剤療法を継続した患者では、4週目response患者の約80%が8週目に寛解に達することができ、non-responseの64%は8週目に寛解に達することができなかった。本研究ミルタザピンの早期抗うつ効果、また、4週間での抗うつ薬評価の妥当性と併用療法の有用性を示された。

#### 2. 高齢者では治療反応が異なるのか？<sup>2)</sup>

これら抗うつ薬の高齢患者に対するエビデンスがほとんどないことから、高齢者のサブ集団において追加解析を行った。さらに高齢者うつ病を発症時期の違いの重要性より高齢発症と早期成人発症を別々に検討した。高齢者うつ病においても、MIRは有意に早い改善を示し、認知症に発展するリスクの高い高齢発症うつ病においても同様にMIRが奏功した。有害事象においては、SSRIでの吐き気と排尿障害が高齢者うつ病で多く、対照的に、MIRでの眠気は高齢者うつ病では少なかった。このことから、高齢者におけるMIRの有用性が確認され、高齢者と非高齢者の間でSSRIとMIRに対する治療反応性には同様の部分と異なる部分があることが示された。

#### 3. 人格傾向に基づく適切な抗うつ薬が選択できるのか？<sup>3)</sup>

NEO-FFI人格検査を用いた気質による治療反応の違いを探索し、神経症傾向が強いと4週間および8週後の抑うつ症状が寛解しにくいことが示された。中等度以下の神経症傾向症例においては、4週後の寛解率はSSRIよりMIRの方が高く、より高い神経症傾向症例では、8週後の寛解率はSSRIの方がMIRより高かった。NEO-FFIに基づいた神経症傾向を評価することで適切な抗うつ薬選択に繋がる可能性が示唆される結果であった。

### Ⅳ. バイオマーカーに基づく precision medicine へ

#### 1. サイトカインによる治療反応予測<sup>4)</sup>

うつ病の原因としては、一般的には脳内のセロトニンやノルアドレナリンといったホルモンのアンバランスによって起こるとする「モノアミン仮説」で説明されるが、モノアミン仮説だけでは十分に説明できないこともわかってきている。本研究は、新型コロナウイルス感染症でも話題となったサイトカインの異常に起因するとする「炎症性仮説」に基づいており、未治療時の血液から得られたサイトカイン（TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、GM-CSF）の血中濃度とMIR、SSRI治療による寛解との関連を評価し、関連が見出されたサイトカインを用いることで、治療前に抗うつ薬の反応予測や、適切な薬剤選択ができるかを探索したものである。その結果、うつ病患者の治療前の血中サイトカイン値TNF- $\alpha$ はIL-6、IL-8とIL-2はIL-4、IL-6とIL-8はIL-1、IL-6と、そしてGM-CSFはIL-4の濃度と相関して

いることがわかった (図2)。また、治療前の TNF-a や GM-CSF を MIR と SSRI の薬剤選択に用いることで、通常の2倍ほど高い寛解率が期待できる可能性が示唆された (図2)。

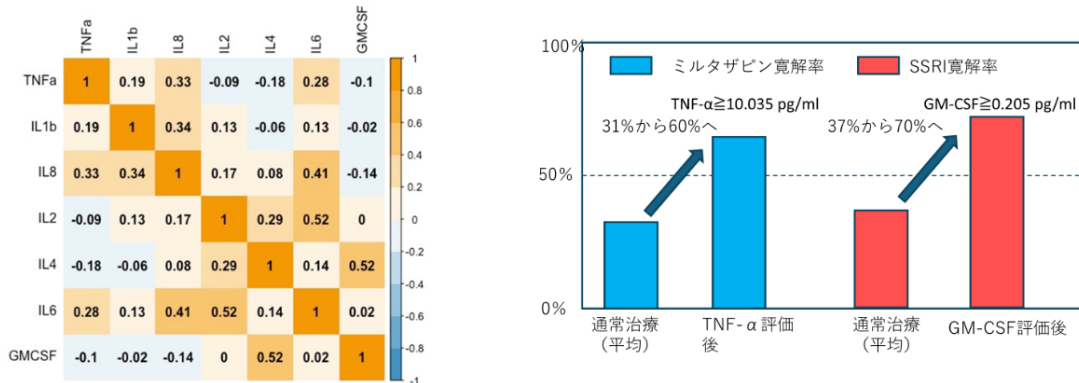


図2. 治療前のサイトカイン値に基づく薬剤選択で寛解率が上がる可能性

## 2. マイクロ RNA (miRNA) による治療反応予測<sup>5,6)</sup>

マイクロ RNA (miRNA) は、小さな RNA の一種であり、遺伝子発現を制御し、神経保護やストレス関連反応など、中枢神経系に関連する様々な生物学的プロセスに関与している。本研究では、治療前のうつ病患者の miRNA を網羅的に解析したところ、228 個の miRNA が SSRI の早期治療改善と関連していることが示された。また、これらの内、関連の強い 17 個の miRNA を用いることで、早期改善する患者は全体平均で 20% であるのに対し、早期寛解患者が 57% いるグループと改善に至る患者が全くいない (0%) のグループに分けられる可能性が示唆された (図3)。治療成績と最も強い相関がみられた miRNA 10 個を用いた解析において、これら miRNA と強く関連する遺伝子と 21 個のパスウェイが導きだされ、そこには、うつ病との関りが強いとされている TGF-β シグナル伝達 pathway や、グルタミン酸作動性シナプス pathway, long-term Depression pathway や、the mitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナル伝達 pathway、甲状腺ホルモンシグナル伝達 pathway が含まれていた (図4)。また、症状寛解と関連する、治療前後の miRNA の変化の検討においても有意に関連する miRNA を見出し、それらも同様のパスウェイに関連していることが確認された。

<研究紹介> うつ病のプレジジョンメディスン 1人ひとりにマッチした  
うつ病治療を GUNDAM 研究に託して

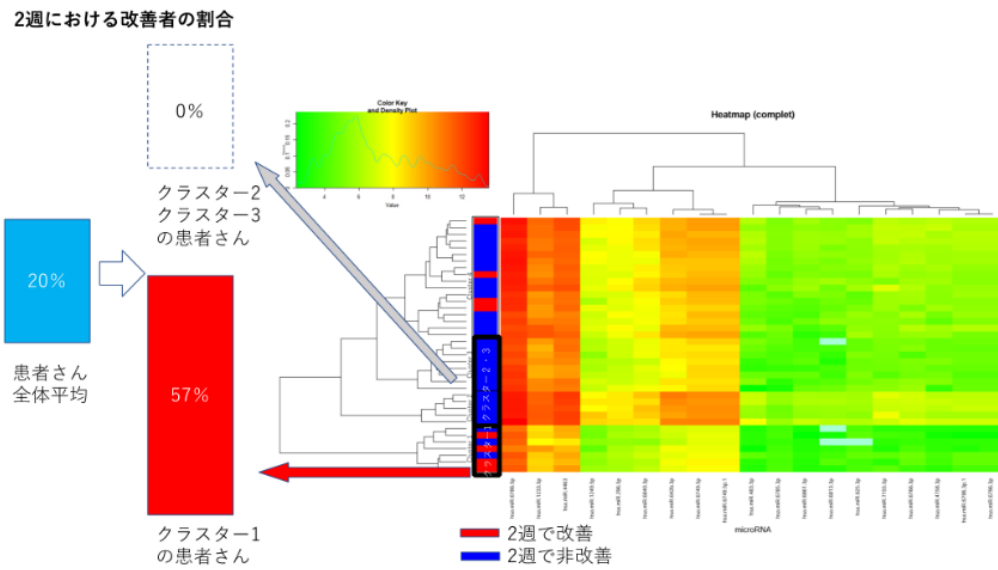


図3. 治療前の miRNA 値に基づいた治療反応予測の可能性

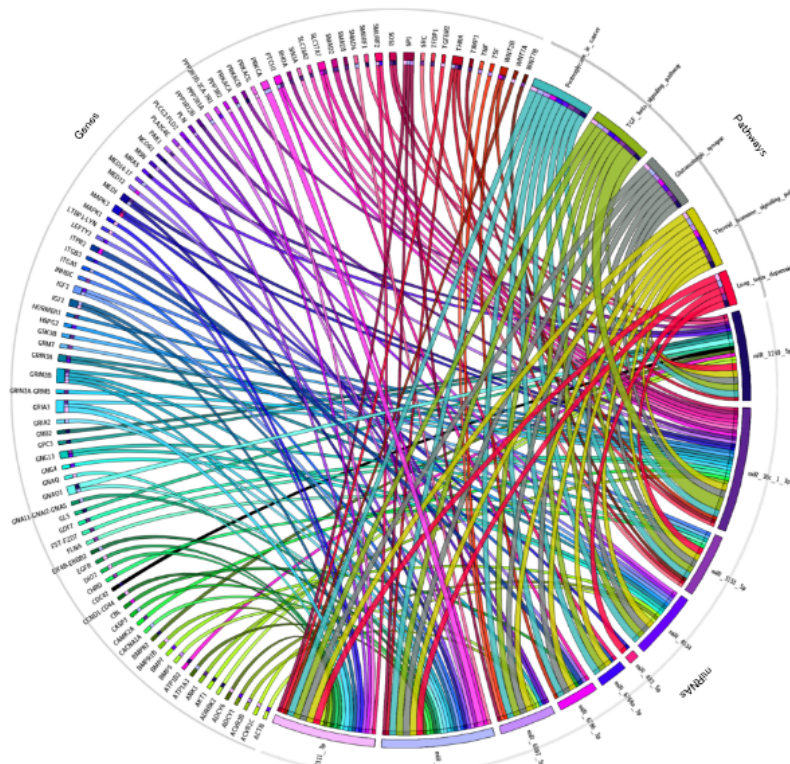


図4. SSRI の抗うつ効果に関連する miRNA と遺伝子、そしてパスウェイの circular plot

(1) ミトコンドリア DNA と miRNA 関係と治療反応予測<sup>7)</sup>

細胞質にあるミトコンドリアというエネルギー産生や細胞の老化などの役目をもつ小器官の中にも小さな DNA、ミトコンドリア DNA(mtDNA)が存在する。ミトコンドリア内には同様に miRNA (mitochondrial microRNA:mitomiR)も存在し、ストレスなどに反応しミトコンドリア損傷と mtDNA 断片化を引き起こし、ともに細胞外に拡散する (図 5)。

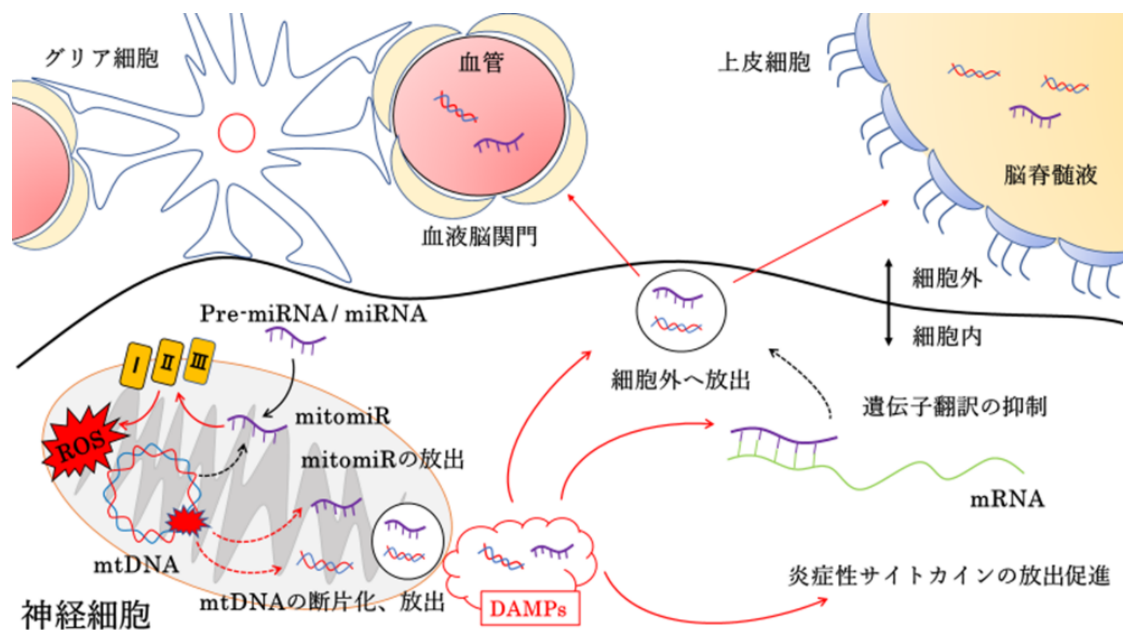


図 5. 神経炎症における mtDNA と miRNA の関係<sup>8)</sup>

本研究では、うつ病というストレスにより miRNA がミトコンドリア損傷や mtDNA の断片化を引き起こすとの仮説を立て、未治療のうつ病患者の血漿中の mtDNA コピー数と miRNA 発現量の関連についての検証と、同時にミトコンドリア損傷と関連する miRNA のパスウェイの検出や、それらとうつ病の治療反応について検証をおこなった。その結果、5 種類の miRNA の発現量が、mtDNA コピー数と有意な正の相関を示した。これらの miRNA の発現量と抗うつ薬の治療効果との関連を解析したところ、SSRI においては治療前の miR-4707-3p の発現量が低い群が、MIR では治療前の miR-6068 の発現量が高い群が 4 週目に治療寛解に至る割合が高いことが示された(図 6)。これらの 5 つの miRNA は甲状腺ホルモン合成、Hippo シグナル伝達、バソプレシン調節による水分再吸収、リジン分解などのパスウェイに関連する遺伝子発現に関与するものであった。

<研究紹介> うつ病のプレジジョンメディスン 1人ひとりにマッチしたうつ病治療を GUNDAM 研究に託して

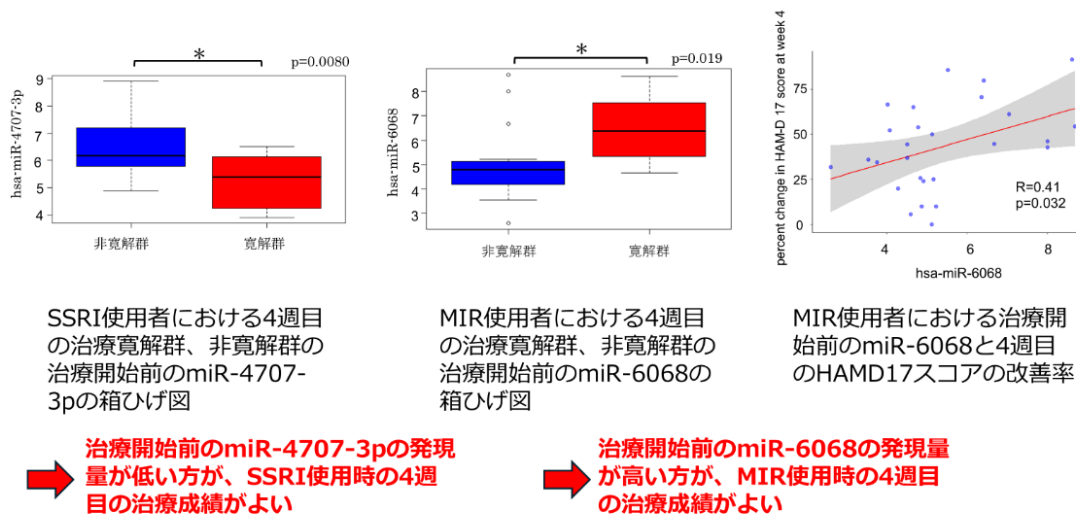


図6 . miRNA を用いた治療反応予測 (ミトコンドリア ver)

## (2) 定量脳波による抗うつ薬治療反応予測<sup>9)</sup>

脳波検査 (EEG) は、脳表面の電位を経時的に測定し、脳の部位と電位や周波数により脳の状態を評価する検査である。脳の心電図と考えるとわかりやすいかもしれない。非侵襲的であり検査自体も簡便であることより、臨床的にも実施しやすいことが特徴である。これまでに、**brain network** を構成する一部の脳領域の機能的な結合の活動はうつ病との関わりが示唆されている。

本研究では、脳の機能的活動の評価が可能な、低分解能脳電磁断層法 (low resolution brain electromagnetic tomography: LORETA) と有効機能的連結性解析法である分離有効コヒーレンス (Isolated effective coherence : iCoh) を用い、未治療うつ病患者の脳の機能的結合の個人差と抗うつ薬の治療反応の個人差との関連を検討した。

治療反応群で  $\alpha$  帯域において吻側前帯状皮質 (rACC) から左前部島皮質 (AI) への結合が减弱していることが示された (図7)。このことより、rACC から左 AI への効果的な結合フローがうつ病の病態生理学的に重要であり、抗うつ薬に対する反応者を識別するバイオマーカーとしての有用性が示唆された。

## EEG × GUNDAM

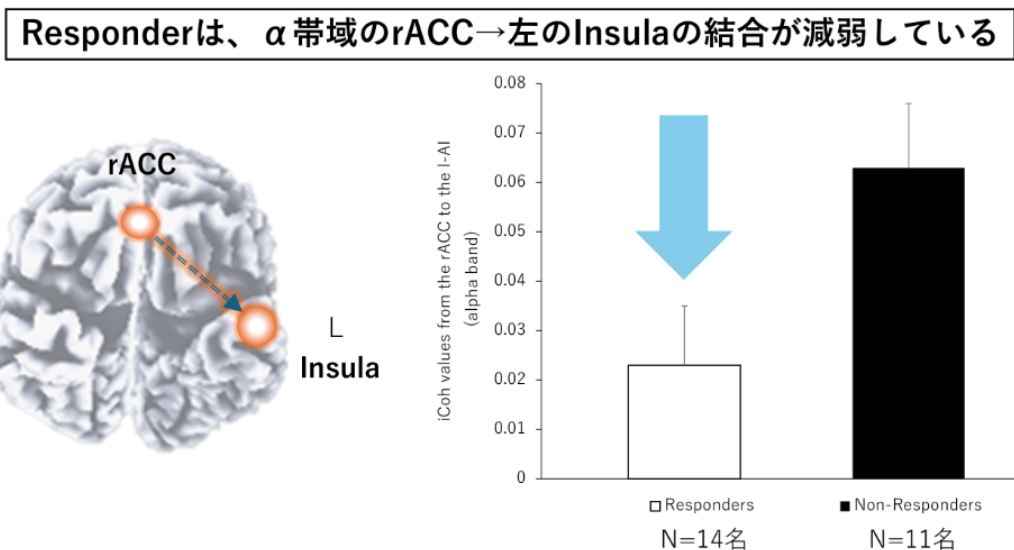


図7. 治療前の脳波検査による抗うつ効果予測

これらバイオマーカーを用いた一連の研究により、うつ病の miRNA、mtDNA、サイトカイン、EEG を介した新たな病態機序の解明とそれらを用いて薬剤選択を行うなどの臨床応用に繋がる可能性や、これらバイオマーカーが標的とする候補物質を特定することで既存薬を転用して新たな疾患の治療薬として開発するドラッグリポジショニングを含めた新規治療薬の開発に繋がることが期待される。

### V. おわりに GUNDAM から Rebellion へ

本稿では、GUNDAM 研究から得られた成果に基づく7つの論文結果を概説した。プレシジョンメディスンの実現に向けては、治療反応に関連する多因子を同定し、単独の因子ではなく、それらを横断的に組み合わせて明らかになるパスウェイを特定し、うつ病を治療反応に基づいてサブグループ化することが必要である。しかしながら、うつ病は慢性疾患であり長期的な治療が必要である一方、GUNDAM 研究を含めた多くの研究は1-2か月の短期的な期間の治療経過しか評価できておらず、多因子を統合的に検討したオミックス研究はほとんど実施できていない。また、解析に大規模サンプルが必要とされる GWAS の結果も GUNDAM 研究からは論文化に至っていない。

現在、我々はこれらの課題を克服するため、長期的な経過を評価可能で、かつ多因子解析に十分なサンプルサイズを有する Rebellion 研究を進めている。GWAS に必要とされるサンプル数もようやく確保されつつあり、これに基づく結果を近々公表する予定である。今後も、うつ病の長期的な臨床データを継続的に収集し、プレシジョンメディスンの実現に向けて貢献していきたい。



## 文献

1. Kato M, Takekita Y, Koshikawa Y, Sakai S, Bandou H, Nishida K, et al. Non response at week 4 as clinically useful indicator for antidepressant combination in major depressive disorder. A sequential RCT. *J Psychiatr Res.* 2017;89:97-104.
2. Kato M, Baba H, Takekita Y, Naito M, Koshikawa Y, Bandou H, et al. Usefulness of mirtazapine and SSRIs in late-life depression: post hoc analysis of the GUNDAM study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023.
3. Naito M, Kato M, Koshikawa Y, Bandou H, Sakai S, Takekita Y, et al. Personality as a basis for antidepressant selection for patients with depression: A two-point outcome study at 4 and 8 weeks. *J Affect Disord.* 2022;314:27-33.
4. Atake K, Hori H, Kageyama Y, Koshikawa Y, Igata R, Tominaga H, et al. Pretreatment plasma cytokine levels as potential predictors of short-term remission of depression. *World J Biol Psychiatry.* 2022;1-25.
5. Kato M, Ogata H, Tahara H, Shimamoto A, Takekita Y, Koshikawa Y, et al. Multiple Pre-Treatment miRNAs Levels in Untreated Major Depressive Disorder Patients Predict Early Response to Antidepressants and Interact with Key Pathways. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(7):3873.
6. Funatsuki T, Ogata H, Tahara H, Shimamoto A, Takekita Y, Koshikawa Y, et al. Changes in Multiple microRNA Levels with Antidepressant Treatment Are Associated with Remission and Interact with Key Pathways: A Comprehensive microRNA Analysis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(15):12199.
7. Ogata H, Higasa K, Kageyama Y, Tahara H, Shimamoto A, Takekita Y, et al. Relationship between circulating mitochondrial DNA and microRNA in patients with major depression. *J Affect Disord.* 2023;339:538-46.
8. Gambardella, S., Limanaqi, F., Ferese, R., Biagioni, F., Campopiano, R., Centonze, D., & Fornai, F. (2019). ccf-mtDNA as a potential link between the brain and immune system in neuro-immunological disorders. *Frontiers in immunology*, 10, 1064.
9. Minami S, Kato M, Ikeda S, Yoshimura M, Ueda S, Koshikawa Y, et al. Association between the Rostral Anterior Cingulate Cortex and Anterior Insula in the Salience Network on Response to Antidepressants in Major Depressive Disorder as Revealed by Isolated Effective Coherence. *Neuropsychobiology.* 2022:1-9.

