慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	プラセボ効果の個体間変動要因 : プラセボームとパーソナリティ解析による個別薬物療法
Sub Title	A study of individual variation in the placebo effect : gene polymorphisms of chemical mediator in the brain and personality
Author	井澤, 美苗(Isawa, Minae) 青森, 達(Aomori, Tōru) 望月, 眞弓(Mochizuki, Mayumi)
Publisher	
Publication year	2021
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	「プラセボ効果」とは薬に対する期待や今まで薬が効いたという過去の経験等の条件付けにより薬効が高まる心理的な現象である。その現れ方はヒトによって様々で、その要因を検討したのが本研究である。プラセボ効果はポジティブな思考を持つヒトに現れやすく、脳内化学伝達物質の分泌に違いが関係しているのではないかと着目した。健康成人に、カフェインによる眠気防止作用の説明を口頭で受けた後に、偽薬 (プラセボ) を服用した。多くの方が眠気が改善され、また脳内の活性度も高まった。プラセボ効果は脳活性化に関連することが示唆された。脳内化学伝達物質では、ある遺伝子型を持つ被験者にプラセボ効果が強く出る傾向がみられた。 The "placebo effect" is a psychological phenomenon in which the efficacy of a drug is enhanced by conditioning such as expectation of the drug or experience that the drug has worked in the past. The placebo effect is more likely to appear in people with positive thoughts, and we focused on the possibility that differences in the secretion of chemical transmitters in the brain may be involved. In this study, healthy adults were given a verbal explanation of the anti-drowsiness effects of caffeine and then given a placebo. Many of them improved their sleepiness and also increased their brain activity. It was suggested that the placebo effect was related to brain activation. In terms of brain chemical transmitters, the placebo effect tended to be stronger in people with certain genotypes.
Notes	研究種目 : 基盤研究 (C) (一般) 研究期間 : 2018 ~ 2020 課題番号 : 18K09983 研究分野 : 医療薬学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18K09983seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　 ６ 月 １４ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：１８Ｋ０９９８３

研究課題名（和文）プラセボ効果の個体間変動要因：プラセボームとパーソナリティ解析による個別薬物療法

研究課題名（英文）A study of individual variation in the placebo effect: gene polymorphisms of chemical mediator in the brain and personality

研究代表者
井澤　美苗（ISAWA, MINAE）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・研究員

研究者番号：１０３３８００６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：「プラセボ効果」とは薬に対する期待や今まで薬が効いたという過去の経験等の条件付けにより薬効が高まる心理的な現象である。その現れ方はヒトによって様々で、その要因を検討したのが本研究である。プラセボ効果はポジティブな思考を持つヒトに現れやすく、脳内化学伝達物質の分泌に違いが関係しているのではないかと着目した。健康成人に、カフェインによる眠気防止作用の説明を口頭で受けた後に、偽薬（プラセボ）を服用した。多くの方が眠気が改善され、また脳内の活性度も高まった。プラセボ効果は脳活性化に関連することが示唆された。脳内化学伝達物質では、ある遺伝子型を持つ被験者にプラセボ効果が強く出る傾向がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
医薬品の薬効が現れるにはプラセボ効果もその要素の一つである。脳前頭前野がプラセボ効果の認知に関わる部位として研究が進み、服薬指導での説明がその効果に影響を与えることが認められた。プラセボ効果のメカニズムの解明は、医薬品の開発における適切な設計へと導くことができる。気分を変える脳内化学伝達物質の分布の違いは個人差がみられることから、患者特性による服薬指導の適切化をはかり最適な治療へと応用ができる。

研究成果の概要（英文）：The "placebo effect" is a psychological phenomenon in which the efficacy of a drug is enhanced by conditioning such as expectation of the drug or experience that the drug has worked in the past. The placebo effect is more likely to appear in people with positive thoughts, and we focused on the possibility that differences in the secretion of chemical transmitters in the brain may be involved. In this study, healthy adults were given a verbal explanation of the anti-drowsiness effects of caffeine and then given a placebo. Many of them improved their sleepiness and also increased their brain activity. It was suggested that the placebo effect was related to brain activation. In terms of brain chemical transmitters, the placebo effect tended to be stronger in people with certain genotypes.

研究分野：医療薬学

キーワード：プラセボ効果　脳内化学伝達物質　脳前頭前野活性

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

（１）先行研究：ビタミン剤配合のドリンク剤とビタミン剤の他に生薬成分を含有したドリンク剤の 2 種類につき、単回投与ならびに 5 日間連続服用の臨床試験を実施した。評価項目は、主観的指標として疲労回復の自覚症状チェック、客観的指標としてクレペリン作業量検査とした。単回投与ではドリンク剤間に有意な差はなかった。連続投与では、生薬配合のドリンク剤に有意な改善効果が示された。ドリンク剤間には大きな差は認められなかったが、個別的に考察すると、効果の認められた被験者は 2 種類とも効果の改善が認められ、認められない被験者は 2 種類とも効果の改善はみられなかった。つまり薬剤の効果に対するレスポンダーとノンレスポンダーの存在が示唆された。カウンセリング（認知療法）効果やプラセボ効果などの心理反応（cognitive reaction）が薬の効果を変動させる現象が確認された。

（２）この cognitive reaction の違いは脳前頭前野の特定部位の活性度の違いに由来するものと考えた。マイナス思考をプラス思考に変えていく心理的プロセスは、脳前頭前野背外側部の活動に関与している（Tracey et al. Nat Med 2010）。生体の脳を可視化するブレイン・モニタリング技術が開発され、心理反応を起こす脳内部位の特定や反応を定量化できるようになった。ここに着目し、薬理効果について、前頭前野の活動度と関連づけられる可能性はきわめて高いと予測した。ブレイン・モニタリングの測定として使用する光トポグラフィー(NIRS:near-infrared spectroscopy)では、近赤外線領域の光を脳外から投射し、酸化ヘモグロビン（Oxy-hemoglabin）の変化を計測して脳の活性を測定するものである。前頭前野のブロードマン脳地図の 46 野右・左に相当する部位は、認知を司る部位として知られている。プラセボ効果による認知療法の活性化を測定できるものと判断し、NIRS を利用した臨床試験への展開に至った（Itoh, Isawa et al. Jpn pharm Health Care Sci 2010）。

（３）認知の違いは脳内伝達物質の遺伝子多型に起因するとの報告（海外）をもとに、遺伝子多型診断を取り入れたプラセボの臨床試験に着手した。遺伝子多型の分布には人種差が存在する。例えばセロトニントランスポーター遺伝子多型（5-HTT）Short アレイと Long アレイの組み合わせに関しては、L/L 型と S/S 型は白人と日本人で分布が反対である。日本人における研究は必須であると考えた。ドーパミンを分解する脳内化学伝達物質の Catechol-O-Methyl transferase(COMT)遺伝子には、158 番目の塩基が G→A と変異（アミノ酸では Valin→ Metionin）する遺伝子多型が存在する。Val 型は Met 型より酵素活性が 3-4 倍高い。プラセボ効果の主観的評価項目と COMT 遺伝子多型の関係は、Met/Met 型にノセボレスポンダーの可能性が高く、プラセボ効果の現れ方は、Val/Val＜Val/Met＜Met/Met との報告がある（Hall KT et al *Plos One* 2012）。COMT と 5-HTT 遺伝子多型に着目し、個体間変動要因の一つとして、プラセボ効果の個体間変動要因のアプローチを試みるに至った。

２．研究の目的

薬剤の効果を最大限に引き出す重要な要因の一つに「自然治癒力の増強」と「薬理効果に及ぼす心的制御効果」がある。これらは狭義にはプラセボ反応といわれるものである。プラセボ効果は全ての薬剤に存在し、薬効の大きさを決定づける因子の一つである。本研究の目的は、(1)プ

ラセボ効果を主観・客観的に評価すること（2）脳科学的アプローチからそのメカニズムを検証すること（3）遺伝子診断の手法からその個人差や人種差を見出すことである。プラセボを用いた臨床試験を実施し、臨床応用に向けて、プラセボ効果の現れやすさを患者の遺伝子型の違いから明らかにし、個別薬物療法を構築する。

３．研究の方法

健康成人 120 名を対象に単盲検試験を行った。全被験者はカフェインによる眠気防止作用の説明を口頭で受けた後にプラセボ(乳糖)を服用した。評価項目は主観的指標として Stanford Sleepiness Scale(SSS)と Visual Analog Scale(VAS)による眠気度調査を行い、客観的指標としてクレペリンテストによる作業能力検査を行った。またカフェインの説明による認知度を測るものとして、NIRS で脳血流量の変化を測定した。COMT 遺伝子多型は Taqman SNP Genotype Assay 法、5-HTT 遺伝子多型は Polyacrylamide gel 電気泳動法で判定した。(1) プラセボ効果の現れ方を SSS と VAS の主観的指標、及びクレペリン作業量の客観的指標で評価した。プラセボ服用前後の比較は t 検定を用いた。(2) NIRS を用いて認知を司る部位の脳血流量を測定した。プラセボ服用前後の比較は t 検定を用いた。(3) プラセボ効果の個体間変動要因をみるための遺伝子として 5-HTT 遺伝子多型と COMT 遺伝子多型の比較を行った。5-HTT 遺伝子多型は S/S 型、S/L 型、L/L 型の３群で比較した。COMT 遺伝子多型は Val/Val 型、Val/Met 型、Met/Met 型の３群で比較した。それぞれ３群間の比較は一元配置分散分析を用いた。本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会、同薬学部倫理委員会の承認を得て行った。

４．研究成果

（１） プラセボ効果の存在の確認：プラセボ投与後に眠気の指標である SSS と VAS がともに有意に改善し($P < 0.001$)、プラセボ効果が確認できた。作業量はプラセボ服用後に有意に増加した（$P < 0.001$)。

（２） 脳前頭前野背側外部（認知を司る特定部位）の血流量がプラセボ服用後に増加傾向を示した。説明による条件付けや認知（説明によるカフェインの期待：眠気防止や集中力アップ）により血流量が増加し、プラセボ効果は脳活性化に関連することが示唆された。

（３） 5-HTT 遺伝子多型は、S/S 型：97 例、S/L 型：12 例、L/L 型：3 例であった。VAS において、S/S 型と S/L 型の両群では L/L 型とに比べ眠気改善傾向がみられた。左脳の脳血流量は S/S ≧ S/L＞L/L で活性度が高い傾向がみられた。S アレルは L アレルよりプラセボ効果が高い可能性が考えられた。COMT 遺伝子多型は、Val/Val 型:63 例、Val/Met 型:45 例、Met/Met 型:12 例であった。SSS と VAS では Val/Met 群で眠気改善傾向がみられ、左脳の脳血流量は Val/Val < Val/Met < Met/Met で増加傾向がみられた。Met アレルは Val アレルよりプラセボ効果が高い可能性が考えられた。本研究では以上の結果が得られたが、特に 5-HTT で遺伝子型に分布の偏りがみられ、日本人に少ない L/L 型の例数を大きくする必要があると考えられた。また先行研究では、L/L 型、Met/Met 型でプラセボ効果が高いとの報告がある。それに対し我々の研究で得た知見は、L/L 型と Met/Met 型はプラセボ効果が低かった。プラセボ効果の遺伝子多型間の違いについては、論文数が少なく今後さらに検討を続けることが望まれる。

脳科学的なアプローチからのノセボ反応のメカニズムの解明、そして脳内化学伝達物質の遺伝子多型でプラセボレスポンダーとノンレスポンダーを区別するプラセボーム研究、どちらも薬剤師の服薬指導のあり方に十分影響を与える研究であり、新薬開発を成功に導くブレークスルーとなる。今回の研究は探索的なものであるが、治療のあり方に寄与する成果だと思われる。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 M. ISAWA, M. KAJIYAMA, Y. TOMINAGA, H. NAKADA, T. AOMORI, M. MOCHIZUKI	４．巻 75
２．論文標題 Review of clinical studies on the nocebo effect	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Pharmazie	６．最初と最後の頁 548-553
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1691/ph.2020.0642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計7件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 堀内萌衣、横山由佳、神成はるか、井澤美苗、早川智久、青森達、望月眞弓
２．発表標題 プラセボ効果の個体間変動要因：5-HTTとCOMT遺伝子多型について
３．学会等名 第22回　日本医薬品情報学会総会・学術大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 横山由佳、神成はるか、井澤美苗、早川智久、青森達、望月眞弓
２．発表標題 プラセボ効果の個体間変動要因の検討のためのスタディプロトコール
３．学会等名 第21回日本医薬品情報学会総会・学術大会
４．発表年 2018年

１．発表者名 Minae Isawa, Haruka Kannari, Yuka Yokoyama, Yoshiko Tominaga, Tomohisa Hayakawa, Tohru Aomori, Mayumi Mochizuki
２．発表標題 Study Protocol: Influence of the 5-HTT and COMT Polymorphism for Placebo Effect on Japanese Adults
３．学会等名 78th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
４．発表年 2018年

１．発表者名
Minae Isawa, Mayumi Mochizuki

２．発表標題
The relation between placebo effect and serotonin transporter genetic polymorphizm: A double-blind clinical trial in healthy adults

３．学会等名
23rd EAHP Congress

４．発表年
2018年

１．発表者名
新井菜々美、石本奈緒、井澤美苗、中田英夫、青森達、望月眞弓

２．発表標題
プラセボ効果の個体間変動要因の解明：脳内化学伝達物質の遺伝子多型に関する検討

３．学会等名
日本薬学会　第141年会

４．発表年
2021年

１．発表者名
石本奈緒、井澤美苗、中田英夫、青森達、望月眞弓

２．発表標題
眠気への影響から検討したH1受容体拮抗薬のノセボ効果

３．学会等名
日本薬学会　第141年会

４．発表年
2021年

１．発表者名
梶山実来、井澤美苗、早川智久、中田英夫、青森達、望月眞弓

２．発表標題
ノセボ効果研究の現状とスタディプロトコール

３．学会等名
第22回　日本医薬品情報学会総会・学術大会

４．発表年
2019年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	青森　達 (Aomori Tohru) (40620802)	慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・准教授 (32612)	
研究分担者	望月　眞弓 (Mochizuki Mayumi) (60292679)	慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・特任教授 (32612)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関